

University of Groningen

Fibro-angioma nasopharyngeale

Jongert, Hans

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1962

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Jongert, H. (1962). *Fibro-angioma nasopharyngeale*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



**fibro - angioma
nasopharyngeale**

h. jongert

FIBRO-ANGIOMA NASOPHARYNGEALE

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

FIBRO-ANGIOMA NASOPHARYNGEALE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR. F. H. L. VAN OS,
HOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER WISKUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 14 FEBRUARI 1962
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

HANS JONGERT

GEBOREN TE ROTTERDAM

1962

DRUKKERIJ VAN DENDFREN N.V.
GRONINGEN

PROMOTOR: PROF. DR. EELCO HUIZINGA

Dit proefschrift werd bewerkt in de Keel-, Neus- en Oorheelkundige Kliniek te Groningen (hoofd: Prof. Dr. E. Huizinga). De coupes werden vervaardigd in het Pathologisch Anatomisch Laboratorium (Prof. Dr. A. Arends en Prof. Dr. H. N. Hadders). Het electronenmicroscopisch onderzoek geschiedde in samenwerking met W. G. Braams (Hist. Lab.) en O. J. ten Thije (Path. Anat. Lab.). De microfoto's werden gemaakt op de Medische Foto Afdeling (hoofd: J. J. Wach'ers).

STELLINGEN

I

Met de naam fibro-angioma wordt de histologie van de tumor het meest nauwkeurig omschreven.

II

De hyperglycaemische werking van glucagon is een secundaire, niet constant optredende en daardoor niet kenmerkende werking van deze stof.

III

Alvorens bij een chronische otitis media een gehoorverbeterende operatie te verrichten dient te worden getracht de otorrhoe op te heffen, hetzij conservatief, hetzij door een mastoïdectomie.

IV

In de dikwandige vaten van het fibro-angioma nasopharyngeale komt collagene tussenstof voor.

V

Bij hereditaire doofheid is het van belang de nierfunctie te onderzoeken.

The Lancet 16 dec. 1961, p. 1321.

VI

De verschillen tussen de klinische en haematologische verschijnselen bij erythroblastosis foetalis, veroorzaakt door AO- en Rhesus-antagonisme berusten waarschijnlijk op het nog niet volledig ontwikkeld zijn van het A₁ antigeen in de erythrocytenpopulatie van de pasgeborene.

Fisher, K. (1961) Dtsch. Med. Wschr. 86, 727.
Referaat N.T.v.G. (1961) 105, 1996.

VII

Een patient met een fibro-angioma nasopharyngeale kan door radiotherapie niet volledig worden genezen.

VIII

Bij het vaststellen van een acoustisch trauma op grond van een dip in het audiogram dient onderscheid te worden gemaakt tussen een knaltrauma en een lawaaitrauma.

IX

De pathogene betekenis van *Demodex folliculorum* bij rosacea-achtige beelden wordt veelal onderschat.

Arch. of Dermatology (1961) 83, 816.

X

Het wettelijk verplicht stellen van een rijvaardigheidsbewijs voor het berijden van een rijwiel met hulpmotor zal de verkeersveiligheid ten goede komen.

Stellingen behorende bij
H. JONGERT
Fibro-angioma nasopharyngeale
Groningen 1962

Aan mijn Ouders
Aan mijn Vrouw

VOORWOORD

Bij het verschijnen van dit proefschrift wil ik mijn dank uitbrengen aan allen, die op enigerlei wijze aan het totstandkomen daarvan hebben bijgedragen.

Hooggeleerde HUIZINGA, hooggeachte Promotor, ik beschouw het als een groot voorrecht onder Uw leiding tot specialist te zijn opgeleid. Uw enorme klinische ervaring en Uw technische vaardigheid hebben mij immer getroffen. Door Uw grote eruditie weet U ook belangstelling te kweken voor andere dan strikt medische zaken. Voor de wijze waarop U mij de vrije hand liet in de bewerking van dit proefschrift en voor Uw vele raadgevingen daarbij ben ik U zeer erkentelijk.

Hooggeleerde HADDERS, mijn assistentschap in de Pathologische Anatomie, eerst bij wijlen Uw leermeester Prof. Dr. J. J. Th. Vos en later onder leiding van Prof. Dr. A. Arends en van U is bepalend geweest voor de keuze van het onderwerp van mijn proefschrift. Zeer plezierige herinneringen zal ik steeds aan deze assistenten-tijd bewaren. Ik ben U zeer dankbaar voor de grote steun, die ik bij het pathologisch-anatomisch onderzoek van U mocht ondervinden en voor de grote bereidwilligheid, waarmee U steeds Uw oor aan de zich hierbij voordoende problemen leende.

Geleerde TEN THIJE, geleerde BRAAMS, jullie hulp en de prettige samenwerking bij het electronenmicroscopisch onderzoek heb ik zeer gewaardeerd.

Geleerde WACHTERS, de grote zorg, die je steeds aan de vervaardiging van microfoto's besteedt, bewonder ik zeer.

Mejuffrouw MARTINI ben ik zeer erkentelijk voor de nauwgezette wijze waarop zij het manuscript heeft getypt.

Naar Mejuffrouw DANES gaat mijn dank uit voor de zorgvuldige vervaardiging van de vele coupes.

De Heren VOLCKMANN, KUITERT en PRINS betuig ik mijn dank voor de vele onschatbare diensten, die zij mij te allen tijde hebben bewezen.

INHOUD

Inleiding	1
HOOFDSTUK I	
Pathologie en kliniek	2
A. Voorkomen	2
B. Geslacht	4
C. Leeftijd	6
D. Spontane involutie	8
E. Oorsprong en localisatie	11
F. Groeiwijze en uitbreiding	15
G. Symptomatologie	18
H. Maligne degeneratie	20
HOOFDSTUK II	
Pathologische Anatomie	23
A. Vroegere onderzoeken	23
B. Eigen onderzoek	25
I. Materiaal	25
II. Methode van onderzoek	26
III. Eigen bevindingen bij het onderzoek en ver- gelijking daarvan met die van vroegere onderzoekers	27
Nabeschouwing	46
HOOFDSTUK III	
Pathogenese	48
HOOFDSTUK IV	
Therapie	55
A. Chirurgie	55
B. Radiotherapie	62
C. Hormonale therapie	66
D. Resultaten van de behandeling bij onze 28 patienten Nabeschouwing	68 71
HOOFDSTUK V	
Korte beschrijving van de 28 patienten met een fibro-angioma nasopharyngeale	72
Samenvatting	85
Summary	92
Literatuur	98

INLEIDING

Het fibro-angioma nasopharyngeale heeft door zijn bijzondere eigenschappen en de therapeutische moeilijkheden tot zeer veel publicaties in de werelddliteratuur aanleiding gegeven. Als tegenstelling tot dit laatste valt op, dat in Nederland, behalve twee klinische lessen, respectievelijk van BENJAMINS (1934) en van JONGKEES (1959) en enkele casuïstische mededelingen, nooit een samenvattend overzicht is verschenen of een uitvoerige studie aan deze tumor is gewijd.

In Groningen werden in de laatste 50 jaar 28 van dergelijke tumoren gezien. Bestudering van het vaatpatroon van de tumor aan de hand van deze 28 gevallen vormt het voornaamste doel van dit onderzoek. Voor het eerst is hierbij gebruik gemaakt van het elektronenmicroscop.

Behalve aan de pathologische anatomie zal in dit geschrift veel aandacht worden geschonken aan de kliniek van het fibro-angioma. Bij de bestudering daarvan worden de vele gegevens uit de literatuur zowel onderling als met onze 28 ziektegeschiedenissen vergeleken en aan een kritische beschouwing onderworpen.

Hoofdstuk I

PATHOLOGIE EN KLINIEK

A. VOORKOMEN

Het fibro-angioma nasopharyngeale is een zeldzame tumor. Het aantal publicaties hierover, die veelal casuïstische mededelingen betreffende één of enkele gevallen bevatten, is echter zeer groot en staat in geen enkele verhouding tot de werkelijke frequentie van deze tumoren. Dit is zonder twijfel een gevolg van het klinisch zo bijzondere karakter van deze tumoren en de therapeutische moeilijkheden, die zij kunnen opleveren. Naast deze talrijke kleine series treft men in de wereldliteratuur slechts enkele grote aan. Series, die 20 of meer gevallen omvatten, staan hieronder in tabel I vermeld.

Tabel I. Publicaties betreffende 20 of meer patienten met fibro-angioma nasopharyngeale.

Naam	jaar	plaats	aantal	♂	♀
Sebileau	1923	Parijs	60	60	—
Hlaváček	1929	Praag	60	?	?
Shaheen	1930	Kairo	58	54	4
Handousa c.s.	1954		70	59	11
New & Figi	1925	Mayo clinic	63	58	5
Figi	1940				
Figi & Davis	1950	Rochester	51	51	—
Erich	1955				
Martin, Ehrlich & Abels	1948	New York	29	29	—
Härkönen & Malmio	1948	Helsinki	52	52	—
Härmä	1958				
Sternberg	1954	New York	25	25	—
Sezenec & Flottes	1954	Indochina	21	21	—
Shumskiy & Mirazizov	1954	Rusland	48	?	?
Tapia Acuña	1956	Mexico City	70	70	—
Hubbard	1958	Michigan	26	26	—
Albrecht	1959	Duitsland	244	235	9
Eigen serie		Groningen	28	28	—
			921		29

Oppervlakkige beschouwing van de getallen van de grootste series in deze tabel kan gemakkelijk de indruk geven of in bepaalde

streken de tumor meer voorkomt dan elders (b.v. in de Amerikaanse landen en in Egypte, zoals verschillende auteurs vermelden). Bij het beschouwen van deze cijfers dient men echter met het volgende rekening te houden.

1e. Dat de grootste series uit de grote kankercentra komen, waarheen de moeilijk te behandelen gevallen uit de kleinere perifere ziekenhuizen werden verwezen. Hierdoor ontstaat een concentratie van gevallen. Zo waren van de serie van 32 van NEW & FIGI 27 en van de serie van 51 van FIGI & DAVIS 42 patienten reeds eerder elders behandeld. Ook HANDOUSA c.s. en MARTIN, EHRLICH & ABELS delen mee, dat het merendeel van hun patienten aanvankelijk in de periferie een behandeling onderging.

2e. Men dient de cijfers te zien in verhouding tot het aantal nieuw geregistreerde patienten, die in hetzelfde verloop van jaren, waarop deze series betrekking hebben, in deze centra werden opgenomen.

Zo vermeldt ALLAN (1934) uit New York één geval op 16.858 patienten. HANDOUSA c.s. zag in 20 jaar tijds 70 gevallen met een verhouding van 1 : 50.000. HÄRMÄ (Helsinki) bericht over 52 gevallen, in 36 jaar aldaar opgenomen met een frequentie van 1 : 6000. In de Head and Neck Service van het Memorial Ziekenhuis werden jaarlijks, volgens MARTIN, EHRLICH & ABELS, op de ongeveer 2000 nieuwe patienten met tumoren aan hals en hoofd 1 à 2 gevallen van fibroangioma gezien. Ook verschillende andere auteurs komen tot zo'n frequentie, o.a. BARMWATER (Kopenhagen 1931) 15 gevallen in 14 jaar, HUBBARD (Michigan) 26 gevallen in 25 jaar, SEZENEC & FLOTTES (Indochina) 21 gevallen in 14 jaar. Zo berekent ook ALBRECHT, die uit 17 Duitse Universiteitsklinieken 244 gevallen verzamelde in een tijdsverloop van 15 jaar, een gemiddelde van 1 geval per kliniek per jaar. In de Mayo clinic werden daarentegen 130 gevallen in 45 jaar gezien en wat het tijdsbestek aangaat, vormt speciaal de serie van TAPIA ACUÑA (Mexico City) een uitschieter met 70 gevallen in 6 jaar. Maar ook hierbij dient rekening te worden gehouden met het feit, dat deze auteur zijn patienten uit geheel Mexico en Mid-den-Amerika kreeg.

Niet alle gevallen van deze grote series mogen als genuïn worden beschouwd. Zo vermeldt SHAHEEN kinderen van 2, 4 en 7 jaar en ouderen van 48, 60 en 70 jaar met sarcomateuze en carcinomateuze overgang. Bij verschillende grote series is geen pathologisch-anatomisch onderzoek verricht, althans dit wordt niet vermeld.

Onze eigen serie omvat 28 gevallen, die in de loop van 50 jaar in de keel-, neus- en oorheeskundige kliniek te Groningen werden behandeld. In dit tijdsbestek werden ongeveer 158.000 nieuwe patiënten ingeschreven, zodat wij tot een gemiddelde frequentie komen van 1 : 5600. Dit is dus in vergelijking met de andere bovengenoemde series (uitgezonderd die van HÄRMÄ) een zeer hoge frequentie, terwijl het totale aantal gevallen en het grote aantal jaren, waarin ze gezien werden, een veel lagere frequentie doen vermoeden.

REYNAUD (1950) en SEZENEC & FLOTTES (1954), die in het verre Oosten vrijwel uitsluitend patiënten zagen met zeer uitgebreide tumoren met een ernstige asymmetrie van het gelaat, menen dat deze tumoren in die streken een grotere groeipotentie hebben dan in het Westen. Dit is een verkeerde opvatting, aangezien vroeger ook in de Westerse landen deze uitgebreide gevallen frequent werden gezien. Het feit, dat dit laatste niet meer zo het geval is, moet worden toegeschreven aan de sterk verbeterde sociale en medische verzorging in die landen, waardoor de patiënten zich sneller en gemakkelijker onder medische behandeling stellen.

VAN IERSEL (1954), AUBIN (1956) en RACOVEANU & ANGHELIDE (1957) menen, dat de tumor meer onder de plattelandsbevolking voorkomt. Het feit, dat zij de tumor de laatste jaren minder zagen, schrijven zij toe aan de nu ook bij deze bevolkingsgroep beter uitgevoerde sanatie van neus- en keelholte ontstekingen en de daarbij toegepaste adenotomieën.

Resumerende kunnen wij dus stellen, dat uit bovengenoemd cijfermateriaal niet een bepaalde conclusie is te trekken omtrent een duidelijk ethnologisch of geographisch onderscheid in het voorkomen van deze tumoren. De cijfers, die zo sterk variëren, worden bepaald door de wijze van inrichting en het niveau van de gezondheidszorg in de verschillende landen en de wijze, waarop het aantal patiënten door de verschillende auteurs is verzameld en kritisch is beoordeeld.

B. GESLACHT

LEGOUEST in 1865 was de eerste, die de aandacht vestigde op het meer voorkomen van deze tumoren bij het mannelijk geslacht. Dat dit feit in die tijd nog geen algemene erkenning vond, blijkt o.a. hieruit dat BENSCH in 1878 van de 124 door hem uit de litera-

tuur verzamelde gevallen na kritische beoordeling 55 als onjuist gediagnostiseerd wist te elimineren. Hieronder waren begrepen 23 vrouwen. Van de overgebleven 69 gevallen waren er 7 die bij kinderen beneden 10 jaar van beiderlei kunne voorkwamen, één bij een vrouw van 25 jaar en de rest bij mannen tussen 10 en 25 jaar. BENSCHE kwam dan ook tot de gevolgtrekking, dat de „typische Nasenrachenpolypen” beperkt waren in hun voorkomen tot het mannelijk geslacht, uitgezonderd wellicht bij kinderen, waar ze bij beide geslachten zouden kunnen voorkomen. In het handboek van VOLTOLINI van 1888 laat hij dit laatste echter weg.

Ook de meeste latere onderzoekers waren van oordeel, dat deze tumoren vrijwel uitsluitend bij mannen voorkomen. Sommige zelfs (o.a. MOURE & CANUYT 1914, SEBILEAU 1923 en HÜNERMANN 1929) ontkenen het voorkomen bij vrouwen en oordeelden de als zodanig vermelde gevallen als verkeerd gediagnostiseerd. MARTIN, EHRLICH & ABELS (1948) beschouwden deze tumoren zelfs als aan het geslachtshormoon gebonden neoplasma's. Van de jongste onderzoekers beweren ook BURGEAT (1955), DELARUE c.s. (1956), SCHIFF (1959) en OSBORN (1959) dat deze tumoren exclusief zijn voor het mannelijk geslacht en knopen hier theorieën over het endocrien bepaald zijn van het ontstaan van deze tumoren aan vast.

In onze serie van 28 gevallen komen uitsluitend mannelijke patienten voor. Toch valt het sporadisch voorkomen van het fibroangioma nasopharyngeale bij vrouwen niet te loochenen. Wij verzamelden uit de literatuur 73 gevallen. De betreffende publicaties hierover werden gedaan door: ALBRECHT, ALONSO, BARMWATER, BELIAN, BENSCHE, DIEHL, ENGELMANN, FIGI, FINERMAN, FISHER, GAUDIER, GLAS, HALASZ, HANDOUSA c.s., V. IRSAY, KAYSER, KOCH, KÜSTER, LANG, LETO, LOGNEKI, V. NAVRATIL, NEUENBORN, NEW & FIGI, OSAWA & IKEMATSU, PAPANICOLASCU, PARCHET, PINCUS, PLUYETTE, RACOVEANU & ANGHELIDE, SCHLEGELMÜNIG, SHAHEEN, SHUMSKIY & MIRAZIZOV, SOM & NEFFSON, SPIELBERG, TILLIER en UCHERMANN.

Dit aantal van 73 is echter zeer bedriegelijk voor een juiste schatting van de frequentie van het voorkomen bij vrouwen, aangezien dit voorkomen zo exceptioneel wordt beschouwd, dat het waarschijnlijk vrijwel altijd tot een publicatie aanleiding zal hebben gegeven. Een betere indruk over deze frequentie bieden de cijfers in tabel I, waar wij bij deze grote series tot een percentage van on-

geveer 3 0/0 komen. Bovendien is bij lang niet al deze gevallen de leeftijd en het klinische beeld typisch en ontbreekt meestal een duidelijk pathologisch-anatomisch verslag.

Aan de juiste criteria beantwoorden slechts 4 gevallen, vermeld door SCHLEGLMÜNIG (1927), KOCH (1943) en PARCHET (1951). De 11 gevallen van HANDOUSA en de 5 van FIGI zijn volgens hen pathologisch-anatomisch geverifieerd, maar een verslag er van ontbreekt bij beide publicaties.

ALONSO (1924) deelt de bij vrouwen voorkomende gevallen in 2 groepen in: 1e in gevallen waarbij leeftijd, klinisch verloop en histologische beeld typisch zijn en zich in niets onderscheiden van het bij mannen tussen 10 en 25 jaar voorkomende fibro-angioma en 2e in een groep van vrouwen boven de 40 jaar - waartoe ook zijn patiënte behoort - waarbij naast de leeftijd ook het klinische en histologische beeld afwijken. Aan zijn eigen geval voegt hij nog 5 andere uit de literatuur verzamelde toe, die hij eveneens als celrijke, vaatarme fibromen beschouwt.

SOM & NEFFSON (1940) verdelen de in de neuskeelholte voorkomende fibromen in typisch juveniele angiofibromen en cellulaire fibromen, van welk laatste zij ook één bij een vrouw van 30 jaar vermelden.

Deze celrijke fibromen, ook wel „fibrom pur” genoemd, zijn periostaal fibromen, waarvan het voorkomen niet tot een bepaalde plaats, leeftijd of geslacht is beperkt. Ook de 4 gevallen van GLAS (1902), SPIELBERG (1932), FIGI (1940) en DIEHL (1950) moeten daartoe worden gerekend.

Weer andere van die 73 gevallen zijn bij het kritisch nalezen volgens ons als choanaalpoliepen te beschouwen, n.l. die van KÜSTER (1871), KAYSER (1891), LETO (1910), NEUENBORN (1914), FISHER (1932) en FINERMAN (1951).

Samenvattend kunnen wij dus zeggen, dat het fibro-angioma nasopharyngeale vrijwel uitsluitend voorkomt bij het mannelijk geslacht en dat het voorkomen bij de vrouw de uitzondering is die de regel bevestigt.

C. LEEFTIJD

Behalve een voorkeur voor een bepaald geslacht bezit de tumor ook een voorkeur voor een bepaalde leeftijd.

NELATON vermeldde reeds in 1853, dat hij zich geen enkel geval bij volwassen of oudere mensen kon herinneren. BENSCH hield, zoals reeds hierboven is vermeld, van zijn 124 uit de literatuur verzamelde gevallen 69 werkelijke neuskeelfibromen over. Hiervan kwamen er 62 bij patiënten tussen 10 en 25 jaar voor.

Hoewel sindsdien de meeste onderzoekers deze leeftijdsgrens van 10-25 jaar als kenmerkend voor deze tumoren beschouwden, zijn toch daarna verschillende oudere patiënten beschreven. De serie van HANDOUSA o.a. bevat 12 patiënten tussen 25 en 50 jaar. SHAHEEN nam 3 gevallen bij jonge kinderen en 3 gevallen bij resp. 48, 60 en 70 jaar waar.

Naast het feit, dat lang niet al deze gepubliceerde gevallen betreffende oudere patiënten wegens het niet vermelden van een pathologisch-anatomisch onderzoek betrouwbaar zijn, dient bij de beoordeling hiervan in aanmerking te worden genomen, dat bij verschillende van deze patiënten de klachten op jeugdige leeftijd waren begonnen. Zo vermeldt BROWN (1947) een patiënt van 29 jaar, die reeds 10 jaar klachten had, MARTIN c.s. een patiënt van 36 jaar, bij wie op 16 jarige leeftijd de klachten begonnen, DANE (1954) een patiënt van 31 jaar, bij wie de eerste symptomen op 12 jarige leeftijd optraden en HUBBARD een patiënt van 50 jaar, die reeds 37 jaar klachten had.

De bovenvermelde leeftijdsrange van 10-25 jaar biedt wel een juiste markering van de uiterste leeftijdsgrenzen, waarbinnen deze tumor in 't algemeen voorkomt, maar is te ruim gesteld om de juiste leeftijd van voorkeur aan te geven. De cijfers omtrent de gemiddelde leeftijd bij opname en speciaal die bij het begin der klachten, welke in de grotere series omvattende publicaties staan vermeld, leren ons echter dat het fibro-angioma bij voorkeur in de puberteit optreedt. Zo bedroeg de gemiddelde leeftijd bij opname van de 12 gevallen van DENKER (1921) $15\frac{1}{2}$ jaar. Bij de serie van FIGI & DAVIS (zie tabel I) was de leeftijd bij het begin der klachten gemiddeld 13,6 jaar en bij opname gemiddeld 15,1 jaar. Bij MARTIN, EHRLICH & ABELS waren deze getallen resp. 14 en 16 jaar, bij HUBBARD resp. $14\frac{1}{2}$ en 16 jaar, bij HÄRMÄ resp. 13,3 en 16,4 jaar.

Bij onze serie van 28 patiënten was de leeftijd bij het begin der klachten gemiddeld 13,5 jaar en bij opname gemiddeld 14,5 jaar. In tabel II staan de leeftijden, die deze 28 patiënten hadden bij

het begin der klachten en bij opname vermeld en zijn opgegeven in hele jaren.

Tabel II. Verdeling van de 28 patienten naar de leeftijd bij het begin der klachten en bij opname.

Verdeling der leeftijden	Aantal patienten	
	bij begin klachten	bij opname
10 jaar	2	1
11 "	3	1
12 "	3	2
13 "	5	5
14 "	6	6
15 "	4	2
16 "	4	6
17 "	1	4
18 "	0	0
19 "	0	1
	28	28
gemiddelde leeftijd	13,5 jaar	14,5 jaar

D. SPONTANE INVOLUTIE

In nauwe samenhang met de leeftijd, waarop deze tumor bij voorkeur voorkomt, staat het aan de tumor door velen toegeschreven vermogen tot spontane involutie. De tumor zou een bepaalde afgesloten levensduur hebben.

Zoals reeds hierboven is gezegd, vermeldde NELATON in 1853, dat hij nooit gevallen bij volwassen of oudere mensen had waargenomen. Hij en andere chirurgen uit die tijd schreven dit toe aan het feit, dat de patienten, als zij niet voordien waren genezen, wel aan de tumor zouden zijn bezweken.

LEGOUEST daarentegen stelde in 1865 aan de hand van deze onbetwistbaar juiste waarneming de hypothese op, dat de tumor na het bereiken van de volwassen leeftijd ophoudt met groeien en uit zichzelf kan verdwijnen. Deze hypothese werd door zijn tijdgenoten hevig bestreden. Zij waren van oordeel dat slechts genezing was te verwachten als het laatste restje tumor was verwijderd. Enige jaren later vond LEGOUEST steun in zijn opvatting door de mededelingen van GOSSELIN (1873) en LAFONT (1875), die beiden één geval van spontane involutie hadden waargenomen. Het betrof hier patienten,

resp. 22 en 24 jaar oud, met uitgebreide en in de schedelholte gegroeide tumoren, bij wie de prognose als volkomen infaust werd beschouwd en geen heil meer in enige vorm van therapie werd gezien. Tot hun grote verbazing zagen zij deze patienten in goede algemene conditie, resp. na 1 en $1\frac{1}{2}$ jaar terug en constateerden dat de tumor geheel resp. nagenoeg geheel was verdwenen en nadien ook geen recidief meer ontwikkelde. Andere door hen zelf geobserveerde gevallen van gehele of gedeeltelijke spontane genezing werden vermeld door MANNÉ (1747), SAVIARD (1784), BELL (1826), THIERRY (1851), MIDDELDORPF (1854), ROBERT (1860), LETENNEUR (1869), HUETER (1879) en KÖNIG (1893). Al deze gevallen dateren uit de 18e en 19e eeuw. Sindsdien is het voorkomen van spontane involutie door andere onderzoekers vermeld, zonder dat zij dit zelf hebben waargenomen. Hierdoor komt STERNBERG tot zijn opinie, dat dit meer op een onbewuste literaire overdracht berust dan op een feitelijk gebeuren. FIGI zag geen complete spontane involutie, maar nam wel tegen het bereiken van de volwassen leeftijd een verminderde groeitendens bij deze tumoren waar.

De laatste jaren echter zijn weer enkele publicaties verschenen, waarin het optreden van spontane involutie, althans van duidelijke groeistilstand en regressie is waargenomen (DANE 1954, HÄRMÄ 1955, TAPIA ACUÑA 1956, ALBRECHT 1959). De eerste beschrijft een spontane genezing bij een man van 31 jaar, die opgenomen werd voor een hartlijden en bij wie als toevalsbevinding een flinke tumorrest in de neuskeelholte werd gevonden. Sinds zijn 12e jaar had deze patient toenemende en ernstige klachten, waarvoor hij zich echter niet had laten behandelen, welke klachten na zijn 20ste jaar geleidelijk verminderden. Het erbij vermelde histologische verslag toont een duidelijk fibro-angioom met vele degeneratieve kenmerken.

HÄRMÄ beschrijft 3 gevallen, waarbij na de laatste behandeling nog tumorresten aanwezig waren, welke langzamerhand spontaan verdwenen en niet meer recidiveerden.

Ook in onze serie zijn 6 patienten (H.M. nrs. 3, 5, 11, 12, 24 en 26), bij wie na de laatste behandeling nog kleine tumorresten aanwezig waren. Bij de eerste vier patienten verdwenen deze spontaan in resp. 5, 2 en 1 jaar zonder te recidiveren. Bij de laatste twee patienten bestaat sinds enige jaren dezelfde kersgrote tumor, resp. op de laterale nasopharynxwand en achter in de linker neusgang.

De oorzaak van deze spontane involutie, welke nauw verbonden is met de gehele aetiologie en pathogenese van de tumor, is nog duister. De verschillende verklaringen er voor, die in het hoofdstuk der pathogenese zullen worden besproken, berusten geheel op hypothetische gronden. De wijze, waarop de spontane involutie plaats vindt, moet worden gezocht in veranderingen in het vasculaire en fibreuze element van de tumor, hetzij degeneratieve processen, hetzij atrophie en langzame resorptie.

MARTIN C.S. en HUBBARD vonden, dat de tumor een rijpingsproces doormaakt. Bij jonge en onbehandelde tumoren overweegt het vasculaire element, in oudere of met röntgen of hormonen behandelde tumoren gaat langzamerhand de fibreuze component de overhand krijgen.

BALLO (1908), die als eerste een uitvoerig onderzoek deed naar de histologische veranderingen in de tumor, welke volgens hem de spontane involutie zouden kunnen verklaren, vond uitgebreide hyaline thrombusvorming in de uitgezette dunwandige venen en cellige verdikking van de arteriële vaatwanden. Dit laatste ging tenslotte over in een hyaline degeneratie van media en adventitia. Deze vaatafwijkingen veroorzaakten van hun kant de hyaline degeneratie en de necrose in het omgevende stroma.

Ook andere onderzoekers (o.a. BRUNNER, MARTIN C.S., HANDOUSA, STERNBERG, DANE en HUBBARD) beschrijven uitgebreide thrombusvorming (speciaal hyaline thrombi) en hyaline degeneratie van de vaatwanden naast hyaline degeneratie en infarcering van het stroma. Myxomateuze degeneratie wordt vermeld door SHAHEEN, MARTIN C.S., HANDOUSA, DELARUE C.S., DANE en HUBBARD. Vettige degeneratie door MIDDELDORPF (1854), SCHMIDTMANN (1920) en SOM & NEFFSON (1940). BRUNNER beschouwde het optreden van system ook als een teken van degeneratie en spontane regressie.

Deze degeneratieve veranderingen aan vaten en stroma kunnen volgens de meeste onderzoekers zowel spontaan optreden (en worden dan als teken van een beginnende involutie gezien), als ook een gevolg zijn van radiotherapie of hormoonbehandeling.

In de helft van onze gevallen namen wij thrombusvorming waar, zowel verse, uit fibrine, trombocyten en leucocyten bestaande thrombi als hyaline en oude georganiseerde thrombi. Hyaline degeneratie, speciaal van de arteriolen, was in éénderde gedeelte van onze

gevallen aanwezig. Geringe hyaline degeneratie van het stroma werd in 8 gevallen gezien, éénmaal echter in zeer uitgebreide mate. Grote gebieden met necrose zagen wij slechts in 4 gevallen. Thrombusvorming trad 2 maal zo vaak op bij onbehandelde gevallen als bij behandelde. Hyaline degeneratie van vaatwanden en stroma werd evenveel waargenomen bij behandelde als onbehandelde gevallen. Necrose werd speciaal na diathermie en röntgentherapie gezien. In één geval (H.M. no. 18) werden in het operatie-praeparaat bloedcysten aangetroffen. Myxomateuze of vette degeneratie werd nergens door ons waargenomen.

Concluderende menen wij te kunnen zeggen dat aan de tumor een zeker vermogen tot regressie of spontane involutie kan worden toegeschreven. Dit rechtvaardigt om bij bijna volwassen patienten, bij wie nog tumorresten aanwezig zijn zonder noemenswaardige lasten te veroorzaken, voorlopig van verdere behandeling af te zien. Een strenge regelmatige controle is echter de eerste jaren zeker nodig.

E. OORSPRONG EN LOCALISATIE

Over de juiste plaats of plaatsen, waar de tumor primair ontspringt, bestaat nog altijd verschil van mening. Het weefsel, waaruit de tumor zich zou kunnen ontwikkelen en dat nauw samenhangt met de plaats van oorsprong zal in hoofdstuk III worden besproken. Tot de laatste eeuwwisseling was men in navolging van NELATON en zijn leerlingen in het algemeen van oordeel, dat de tumor primair in de pharynx was gezeteld en pas secundair de neus ingroeide. NELATON (1853) noemde als plaats van aanhechting de onderzijde van de pars basilaris van het os occipitale en de membrana atlanto-occipitalis. Deze mening werd later door TILLAUX (1878) ondersteund, die een uitgebreid anatomisch onderzoek van de bekleding van het dak van het cavum epipharyngeale verrichtte en het weefsel beschreef (*épais trousseau fibreux, dense et chondroïde*), dat later als de *fibrocartilago basilaris* in de keel-, neus- en oorheelkunde bekend werd en dat zich volgens hem uitstrekt van de voorzijde van de atlas tot aan de synchondrosis spheno-occipitalis en lateraal wordt begrensd door de fissura petro-occipitalis en het foramen lacerum.

LANGENBECK (1861) was een der eersten, die mededeling deed over het voorkomen van deze tumor in de fossa pterygo-palatina.

Ook BENSCH (1878), MIKULICZ (1899) en ZARNIKO (1910) waren van mening, dat de tumor zich uit deze fibrocartilago basilaris ontwikkelde en beschouwden als voornaamste plaats van oorsprong de onderzijde van de pars basilaris, maar voegden als minder frequente aanhechtingsplaatsen het foramen lacerum, de voorzijde van de bovenste twee halswervels en de fossa pterygo-palatina daaraan toe.

In de loop van de volgende jaren echter, toen de behandeling steeds meer in handen kwam van rhinologen met de hen ter beschikking staande betere mogelijkheden tot onderzoek van neus en neuskeelholte, verschenen steeds meer mededelingen over waarnemingen dat de tumor verder naar voren en wel achter in de neus ontstond (o.a. MOURE & BRINDEL 1908, ESCAT 1909).

JACQUES (1911) vatte deze bevindingen met zijn eigen waarnemingen samen en bestreed als eerste de NELATONSE opvatting en stelde daar juist tegenover, dat de tumor primair nasaal is gelegen en zich ontwikkelt in het meest naar achter gelegen gedeelte van de bovenste neusgang, speciaal in de *recessus spheno-ethmoidalis*. De tumor groeit dan ook volgens hem zeer vroegtijdig de neusbijholten binnen, het eerst de sinus sphenoidalis en pas als een zekere grootte is bereikt, de epipharynx.

Na JACQUES beschrijven ook UCHERMANN (1912), MOURE & CANUYT (1914) en SZMURLO (1915) een spheno-ethmoidale oorsprong, d.w.z. van de voorkant van het sphenoidlichaam, van de bovenste choanaalrand, van de achterzijde van de vomer, van de lamina medialis van de proc. pterygoideus en van de achterste ethmoidcellen. Naast deze nasale spheno-ethmoidale aanhechting bleven echter in die tijd mededelingen verschijnen over primaire aanhechtingen in de fossa pterygo-palatina (MOURE & CANUYT 1914), over een tubaire oorsprong (KOBYLINSKI 1908 en DENKER 1921) en over de meer naar achteren gelegen pharyngeale oorsprong (KOBYLINSKI, DENKER en GÜSSOW 1922).

Uit al deze literatuurgegevens en zijn eigen waarnemingen concludeerde COENEN (1923), dat de tumor van een groot gebied aan de onderzijde van de schedelbasis uitgaat, dat zich uitstrekt van het foramen magnum naar voren tot de bovenste choanaalranden en zijdelings wordt begrensd door de foramina lacera en de laminae laterales van beide processus pterygoidei. Al naar de plaats van aanhechting, de wijze van groei en de klinische verschijnselen onderscheidde hij vier typen:

- 1e. het minder frequente *basilaire* type,
- 2e. het meest frequente *spheno-ethmoidale* of *choanale* type,
- 3e. het vrijwel even frequente *pterygo-palatinal* type en
- 4e. het zeldzame *tubaire* type.

Verschillende latere onderzoekers volgden deze indeling en beschouwden ook het 2e en 3e type als de meest voorkomende (o.a. SEBILEAU 1923, DELAVAN 1929, BENJAMINS 1934, RACOVEANU & ANGHELIDE 1956, ALBRECHT 1959). In de Franse literatuur blijft men echter meer geporteerd voor de zuiver spheno-ethmoidale oorsprong (LAURENS 1940, LAFFARGUE 1947, REYNAUD 1950, DELARUE c.s. 1956), terwijl in de Angelsaksische meer de pharyngeale oorsprong wordt vermeld (SHAHEEN 1930, FIGI 1940, MARTIN c.s. 1948, HANDOUSA 1954, ERICH 1955).

Vele onderzoekers namen echter zowel een pharyngeale als een nasale oorsprong aan (o.a. HLAVÁČEK 1929, MUSTAKALLIO 1931, BRUNNER 1942, BROWN 1947).

Het blijft echter in de praktijk moeilijk de juiste plaats van oorsprong te ontdekken. Oorzaken hiervoor zijn de vele secundaire vergroeiingen, die de tumor met zijn omgeving vormt, de moeilijke toegankelijkheid van de neus- en neuskeelholte voor onderzoek en het veelvuldig optreden van grote bloedingen tijdens de operatie, waardoor de overzichtelijkheid van het operatie-terrein nog slechter wordt. Slechts in die gevallen, waarbij de tumor bij onderzoek en operatie nog klein is, of waar obductie is verricht, kan men met zekerheid de plaats van oorsprong vaststellen. Uit de literatuur zijn ons maar 3 gevallen bekend, waarbij sectie werd verricht (ROUVILLOIS, KUTVIRT 1914 en GÜSSOW 1922). De eerste vond een choanale aanhechting van de onderrand van het corpus ossis sphenoidalis, van de achterrand van de vomer en van de wortels van de proc. pterygoideus. Bij de twee andere gevallen bestond een pharyngeale oorsprong van de onderzijde van de pars basilaris en het corpus ossis sphenoidalis. KUTVIRT vermeldde, dat de tumor uit de verwoeste sinus sphenoidalis kwam, deze holte geheel opvulde en een insertie had op de pars basilaris, welke niet uitgebreid was en een vlakte van 2 cm innam. Hij vond bij microscopisch onderzoek usuur van het bot, n.l. onregelmatige botgrenzen, kapotte lamellen en nieuwvorming van bot. Een beeld van Umbau. Ook GÜSSOW vond microscopisch een arrosie van het bot met losgelaten botstukjes in de basis van de tumor. De

synchondrosis was echter geheel intact. In plaats van normaal fibrocartilago met regelmatig gerangschikte bindweefselvezels vond hij jong onrijp bindweefsel, dat de beide botten (pars basilaris en os sphenoidale) ingroeide en het beenweefsel doorbrak.

In de twee gevallen van onze serie (H.M. nrs. 6 en 15), waarbij obductie plaats vond, kon nauwkeurig de plaats van oorsprong worden vastgesteld. Bij H.M. no. 6 was het de pars basilaris, waarbij de tumor de bodem van de sinus sphenoidalis geheel had verwoest en deze sinus opgevuld. Bij H.M. no. 15 insereerde de tumor aan de membrana atlanto-occipitalis, de pars basilaris en de onderkant van het sphenoidlichaam. Bij microscopisch onderzoek van de coupes, op verschillend niveau door de pars basilaris en sinus sphenoidalis gesneden, blijkt plaatselijk de tumor van het bot gescheiden door resp. collageenrijk bindweefsel en mucoperiost. Op andere plaatsen ligt de tumor tegen het bot aan of dringt dit binnen. De botgrenzen zijn onregelmatig, als het ware afgeknabbeld en daar, waar de tumor het bot ver naar binnen is gegroeid, zien wij kapotte beenlamellen. Om de beenbalkjes bevindt zich een dunne laag osteoblasten en soms wat osteoidweefsel. Osteoclasten worden nauwelijks waargenomen.

Uit deze bovengenoemde onderzoeken blijkt dus, dat de tumor niet primair van het bot uitgaat, maar dit binnendringt en stuk breekt.

In onze serie konden behalve deze 2 stellige gevallen van basilaire oorsprong nog met enige zekerheid in 11 gevallen het choanale type en in 1 geval het tubaire type worden vastgesteld. Wel werd in 8 gevallen (H.M. nrs. 2, 3, 6, 8, 14, 15, 22 en 28) tumorweefsel aangetroffen in de fossa pterygo-palatina, maar dit bewijst nog niet, dat de tumor daar primair is ontstaan. Deze kan ook van de neuskeelholte uit via het foramen spheeno-palatinum deze fossa hebben bereikt. Alleen wanneer de tumor zich voor het grootste deel in deze fossa bevindt met voornamelijk zijdelingse uitbreiding naar wang- en slaapstreek, mag men volgens ons pas van een pterygo-palatinale oorsprong spreken. Hiervan was bij deze 8 gevallen geen sprake.

Evenals KOBYLINSKI, ESCAT, JACQUES, SHAHEEN, FIGI en TAPIA ACUÑA vonden wij een voorkeur voor links (zie tabel III). Wij geloven niet, dat dit een bepaalde pathognostische betekenis heeft.

Vrijwel alle onderzoekers zijn van mening, dat de aanhechting

van deze tumoren solitair, breed, ongesteeld en stevig is. Alleen JACQUES, MOURE & CANUYT en COENEN spreken van gesteelde tumoren. Ook bij onze gevallen bleken, voorzover uit de ziektegeschiedenissen viel op te maken, de tumoren een brede en ongesteelde basis te hebben, die zeer vast met de onderlaag was vergroeid.

F. GROEIWIJZE EN UITBREIDING

De tumor, die histologisch volgens vrijwel alle onderzoekers benigne van aard is, neemt in klinisch opzicht een positie in tussen maligniteit en benigniteit. In de literatuur wordt de groei van de tumor steeds als expansief beschreven. Gezien echter het voorkomen te midden van tumorweefsel van bot- en kraakbeenfragmenten, van zenuwen en van praeëxistente, normaal ontwikkelde arteriën en gelet op onze hierboven beschreven bevindingen bij de 2 sectie-praeparaten, lijkt ons, dat de tumorgroei in zeker opzicht ook infiltratief van aard is. De tumor kan enorme afmetingen aannemen en vele uitlopers vormen in allerlei richtingen. Ze vormen noch regionaal noch op afstand metastasen, maar hebben veelal een sterke neiging om plaatselijk te recidiveren. In onze serie trad bij 10 gevallen een recidief op. In 8 gevallen recidiveerde de tumor éénmaal, in één geval 3 maal en in één geval zelfs 4 maal. Dit recidiveren treedt vooral op als de tumor niet met wortel en al is verwijderd.

Wanneer de tumor een bepaalde grootte achter in de neus en in de neuskeelholte heeft bereikt, daarbij één of beide choanen afsluitend en zijn verdere groei voorlopig afstuit op de benige begrenzingen van deze beide ruimten, ontstaan meestal eerst uitlopers naar voren in één of beide neusgaten. Daarbij kan de tumor het benige septum en de conchae geheel opzij verplaatsen en deze laatste zelfs geheel doen verdwijnen. De vorm van de tumor in de neuskeelholte kan rond, gelobd of sterk knobbelig zijn. De kleur varieert van bleekrose tot diep paars. Het oppervlak van kleine en onbehandelde tumoren toont meestal een gaaf slijmvlies, waaronder soms gekronkelde vaten lopen, maar bij grotere en reeds behandelde gevallen worden vaak ulcera gezien met een necrotisch beslag. Bij palpatie voelen ze in het algemeen vast elastisch tot kraakbeenhard aan. De uitlopers in de neus hebben echter een wat wekere consistentie en tonen een granulerend, soms necrotisch en gangrae-neus aspect.

Bij verdere groei van de tumor worden de botgrenzen ondermeer vernietigd tengevolge van drukatrophie en druknecrose (usuur). Deze benige begrenzingen verdwijnen langzamerhand geheel en in de tumoren worden dan ook maar sporadisch kleine botfragmentjes gevonden.

Tabel III. Localisatie en uitbreiding van 28 gevallen van fibro-angioma nasopharyngeale.

Localisatie	Aantal
Linkszijdig	17
Rechtszijdig	10
Dubbelzijdig	1
Beperkt tot neus en neuskeelholte	8
Met uitbreiding daarbuiten	20
Sinus sphenoidalis	11
Sinus ethmoidalis	12
Sinus maxillaris	9
Fossa pterygo-palatina	8
Orbita	5
Wangstreek	5
Schedelholte	5
(In de meeste gevallen meer dan één uitbreiding)	

De sinus sphenoidalis is dikwijls één van de eerste ruimten buiten de neus en neuskeelholte, waarin de tumor binnendringt (in 11 gevallen van onze serie: (H.M. nrs. 2, 6, 8, 14, 16, 21, 24, 25, 26, 27 en 28, zie tabel III). Er zijn dan ook enkele auteurs, die menen, dat de tumor kan ontstaan uit het muco-periost van deze sinus (RINGERTZ, FIG1). Ook wordt zeer frequent tumorgroei in de achterste ethmoidcellen gezien, terwijl de voorste ethmoidcellen daarentegen zeer weinig worden aangetast. In onze serie werd in 12 gevallen (H.M. nrs. 3, 5, 7, 8, 10, 16, 17, 21, 23, 24, 26 en 28) een uitbreiding in de ethmoidstreek gezien. De sinus frontalis blijft vrijwel altijd van tumor verschoond. De sinus maxillaris kan worden bereikt via de uitlopers in de neus door destructie van de laterale neuswand, via de fossa pterygo-palatina door destructie van de sinusachterwand en van mediaal boven via de achterste ethmoidcellen. In onze serie was in 9 gevallen (H.M. nrs. 6, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 25 en 28) een uitbreiding naar de sinus maxillaris tot stand gekomen, éénmaal via de achterwand, éénmaal via de ethmoidcellen en de overige keren via de laterale neuswand.

De tumor kan in het cavum epipharyngeale een zodanige grootte bereiken, dat dit geheel door tumorweefsel wordt opgevuld, waarbij de tuba-openingen worden afgesloten en zelfs tumor in de tubae kan binnendringen. De tumor kan naar beneden groeien, daarbij het zachte gehemelte voor zich uit drukkende en zichtbaar worden in de oropharynx.

Via het foramen speno-palatinum kan de tumor zich naar de fossa pterygo-palatina uitbreiden. Zoals boven reeds is beschreven kan de tumor ook primair in deze fossa ontstaan en via het foramen speno-palatinum van een primair extrapharyngeale tumor tot een pharyngeale tumor worden (BENSCH). Van deze fossa uit kan de tumor vele uitlopers vormen, o.a. via de fissura orbitalis inferior naar de orbita. De orbita kan echter ook worden bereikt van de achterste ethmoidcellen uit door usuur van de lamina papyracea en via de sinus maxillaris door destructie van de orbitabodem. In 5 gevallen van onze serie (H.M. nrs. 6, 8, 15, 18 en 21) groeide de tumor de orbita binnen, éénmaal via het ethmoid, driemaal via de fossa pterygo-palatina en éénmaal op onbekende wijze. Bovendien was nog in twee gevallen de orbitabodem grotendeels vernield, zonder dat de tumor deze ruimte was binnengegroeid. De tumor kan verder van de fossa pterygo-palatina uit zijdelings de fossa infratemporalis binnengroeien en vandaar naar voren achter de bovenkaak langs in de weke delen van de wang tussen de musculus masseter en de musculus buccinator (buccale uitbreiding). Volgens RINGERTZ en HANDOUSA wordt de wang altijd via deze weg bereikt. Bij onze serie bestond er in 5 gevallen (H.M. nrs. 2, 3, 16, 18 en 25) een uitbreiding naar de wangstreek, driemaal via de laterale sinus maxillariswand en tweemaal van de fossa pterygo-palatina uit. Overigens kan de tumor, als de fossa infratemporalis reeds is bereikt, verder zijwaarts groeien en daarbij penetreren in de kauwmusculatuur. De tumor kan dan door de jukboog in een bovenste temporale en in een onderste malare uitloper (naar de parotisstreek en het kaakgewricht) worden gesplitst.

Tot slot worden uitbreidingen gezien naar de schedelholte. Dit kan ontstaan door arrosie van het bot van de middelste en voorste schedelholte of via de bestaande natuurlijke openingen, zoals de foramina ovale, rotundum en lacerum en de fissura orbitalis superior. Bij 5 van onze patienten (H.M. nrs. 2, 6, 8, 24 en 28) werd

de schedelbasis doorboord en wel door destructie van de lamina cribrosa, de achterwand van de sinus sphenoidalis, de bodem van de sella turcica en door doorboring van de ala magna van het sphenoid boven de fossa pterygo-palatina.

Tijdens de groei van de tumor ontstaan vele secundaire aanhechtingen met de directe omgeving. Deze zijn een gevolg van beschadiging en afstoting van het slijmvlies, dat de tumor en de tegenover gelegen wand bekleedt, waardoor granulaties en synechiae worden gevormd. Deze slijmvliesbeschadiging kan zowel plaats vinden door druknecrose als gevolg van de sterk expansieve groei, als ook door traumata, zoals bij heftig snuiten of niezen en bij pogingen tot verwijdering van kleinere of grotere tumorgedeelten.

G. SYMPTOMATOLOGIE

De meeste symptomen en klachten, die deze tumoren geven, kunnen gemakkelijk worden verklaard uit en zijn afhankelijk van de aard van het groeiproces. Alvorens echter de eerste klachten optreden, heeft de tumor reeds een zekere grootte bereikt. Er bestaat een latentie tijd. Volgens MARTIN c.s. kan deze wel 1-2 jaar bedragen. Aangezien de tumor zich meestal allereerst achter in de neus en in de neuskeelholte ontwikkelt om tenslotte één of beide choanen af te sluiten is het duidelijk dat neusverstopping, zo niet de allereerste, dan toch in elk geval de meest voorkomende klacht is. Deze één- of dubbelzijdige neusverstopping geeft aanleiding tot andere verschijnselen, zoals rhinolalia clausa, anosmie, purulente rhinorrhoe al of niet met bloedbijmenging, snurken en open mond ademhaling met het typische adenoïde uiterlijk. Door ophoping van secreet en versterf van tumorweefsel in de neus kan een foetor e nase ontstaan. HELLAT beschrijft nog het optreden van aprosexie en slaapzucht bij patienten met een dergelijke tumor.

Een vrijwel even frequent en belangrijk symptoom zijn de recidiverende neusbloedingen. Deze kunnen zowel spontaan als na kleine traumata, zoals hoesten, niezen, snuiten en palpatie, optreden. Zij kunnen zeer profuus zijn en noodzaken tot uitgebreide tamponnade en zelfs tot bloedtransfusie. De oorzaak van deze gemakkelijk optredende, recidiverende en hevige bloedingen moet volgens ons primair worden gezocht in het vaatweefsel van deze tumor met zijn vele en abnormale vaten en niet zoals sommige

auteurs beweren in het loslaten en losscheuren van de secundaire aanhechtingen. Men kan zich namelijk voorstellen dat door ulceratie en necrose (b.v. door usuur) van het tumoroppervlak vaten direct aan de oppervlakte komen te liggen. Deze vaten gaan dan hetzij spontaan, als zij zijn aangetast door deze zelfde degeneratieve processen, hetzij bij de geringste laesie bloeden. Door het ontbreken van een normale membrana elastica interna en tunica muscularis kunnen deze vaten zich niet samentrekken, waardoor het hevige en langdurige karakter van deze bloedingen wordt verklaard.

Naast deze twee voornaamste symptomen van neusverstopping en neusbloedingen kunnen nog een hele serie minder frequente verschijnselen optreden. Zo kunnen door tuba afsluiting tubaircatarrh, recidiverende otitis media acuta en geleidingsdoofheid ontstaan. Door ingroei in de bijholten of door afsluiting van de ostia treden vaak sinusitiden op. Uitbreiding in de orbita geeft door druk op de bulbus en de verschillende verzorgende bloedvaten en oogzenuwen aanleiding tot een serie oogverschijnselen, zoals protrusio bulbi, zijdelingse verplaatsing van de oogbol met diplopie, stuwingspapillen, conjunctivaal oedeem, strabismus, verminderde visus tot amblyopie en amaurose toe. Bij verdere ingroei in de neus kan door uiteendrijven van de neusbeentjes een verbreding van de neusrug ontstaan en een verstrijken van de nasolabiale plooï. Door de vorming van uitlopers naar de wang-, parotis- en slaapstreek ontstaat een asymmetrie van het gelaat. Wanneer dit laatste gepaard gaat met een verbreding van de neusrug, een verstrijken van de nasolabiale plooï en een exophthalmus spreekt men in de Angelsaksische literatuur van frog-face, wegens de sterke gelijkenis met het uiterlijk van een kikker. Door sterk afdalende groei van de tumor in de keelholte ontstaan slik- en adembezwaren, door ingroei in de kauwmusculatuur en het kaakgewricht ernstige stoornissen in de kauwfunctie met mogelijk een luxatie van het kaakkopje.

Bij ingroei in de schedelholte kunnen zeer ernstige complicaties optreden als meningitis, hersenabsces, verschijnselen van verhoogde hersendruk, nervus opticus atrophie en andere perifere zenuwafwijkingen. HILL (1942) beschrijft een geval, waarbij door ingroei in de schedelholte een pneumocephalus optrad.

Algemene verschijnselen, die nog kunnen optreden zijn anaemie, verslikpneumonie, sepsis. Ingroei in de fossa pterygo-palatina kan

door druk op de 1e en 2e trigeminustak neuralgieën veroorzaken. Kenmerkend is echter bij deze patienten het zelden voorkomen van pijn. Ook bij onze gevallen werd, behoudens geringe hoofdpijnklachten bij 4 patienten, geen duidelijke pijn aangegeven. De twee voornaamste klachten, die bij onze 28 patienten optraden, waren neusverstopping en spontane recidiverende neusbloedingen. Voor de overige symptomen verwijzen wij naar hoofdstuk V.

H. MALIGNIE DEGENERATIE

Uit de literatuur konden wij slechts 8 gevallen verzamelen, waarbij van maligne ontaarding van het fibro-angioma in een sarcoom wordt gesproken. NAAB (1898) noemt 3 van dergelijke gevallen bij mannelijke adolescenten. Hij kwam tot deze diagnose op grond van de zeer snelle groei en de enorme celrijkdom. Hij was van mening, dat deze degeneratie speciaal optrad na incomplete verwijdering. JACKSON (1907) vermeldt een patient van 18 jaar, bij wie een grote tumor uit de fossa sphenomaxillaris werd verwijderd. Er bleef een kleine rest in de laterale nasopharynxwand achter, welke 3 maanden later tot een enorme tumor was uitgegroeid. Bij microscopisch onderzoek bleek dit een fibrosarcoom te zijn. Een verslag er van ontbreekt. DABNEY (1912) deelt één geval mee bij een jongen van 14 jaar, bij wie 6 weken na incomplete verwijdering een groot recidief optrad, dat uiteindelijk tot de dood voerde door ingroei in de schedelholte. SHAHEEN (1930) vermeldt carcinomateuze en sarcomateuze degeneratie, zonder daarbij het aantal gevallen, de leeftijd of het geslacht daarvan te vermelden. Ook wordt er geen pathologisch-anatomisch onderzoek vermeld. Zoals reeds hierboven is gezegd, is zijn serie van 58 gevallen wegens deze zeer onvolledige documentatie als onbetrouwbaar te beschouwen. BATSAKIS c.s. (1955) beschrijft een patient van 54 jaar, bij wie de tumor na 2½ jaar recidiveerde. Dit recidief werd incompleet verwijderd en daarna met 9000 r bestraald. Het restant werd steeds groter en noodzaakte tot een grote operatieve ingreep. In het centrum van het bij deze laatste operatie verkregen tumorweefsel werden maligne partijen aangetroffen. LEROUX (1956) vermeldt een patient van 30 jaar, die op 18 jarige leeftijd geopereerd werd en een bestraling kreeg van totaal 20.000 r. De tumor recidiveerde 2 maal, respectievelijk na 4 en 11 jaar. Dit laatste recidief toonde het beeld van een fibrosarcoom. Het

laatste geval wordt vermeld door GISSELSSON c.s. (1958). Het betreft een jonge man, die 11 jaar oud, voor het eerst werd behandeld. De tumor rediceerde 5 maal, waarbij de laatste 2 recidieven maligne ontaarding toonden. Patient overleed aan het laatste recidief op 34-jarige leeftijd. Hij onderging naast ettelijke operaties bestralingen op verschillende velden. Vóór de eerste tekenen van maligniteit aanwezig waren met een totaal van 9800 r., daarna nog eens 6200 r. In geen van deze 8 gevallen waren metastasen aanwezig.

Bij de patient van DABNEY werd geen microscopie verricht en de diagnose alleen gesteld op het snelle groeien en recidiveren van de tumor. Naast dit genoemde feit werd bij de andere gevallen het microscopisch beeld als criterium genomen. Dit toonde plaatselijk celrijkdom met gezwollen, atypische cellen en kernen en hyperchromatisme, voorts enkele mitosen en multinucleaire reuscellen. Het collagene netwerk en het vaatpatroon waren onveranderd.

Het is algemeen bekend dat deze tumoren, speciaal na incomplete verwijdering, snel en sterk kunnen groeien en recidiveren, zodat dit niet mag pleiten voor een maligne degeneratie. Ook bij onze serie zijn enkele gevallen, waarbij de tumor een enorm groei- en recidiefvermogen bezat (b.v. H.M. no. 16), zonder dat wij bij microscopisch onderzoek duidelijke tekenen van maligniteit ontdekten. De celrijke gebieden, die worden beschreven en de beelden die BATSAKIS en GISSELSSON daarvan laten zien, kunnen ons geenszins overtuigen van het optreden in deze gevallen van een fibrosarcoom.

Normaal worden in de tumor, zoals wij meermalen aantreffen, gebieden gezien waar een grote celrijkdom heerst en waar meer dan elders mitosen en multinucleaire cellen aanwezig zijn met sterk variërende cel- en kernvormen en hyperchromatisme. Het stroma van deze tumor wordt echter juist gekenmerkt door in vorm en omvang sterk variërende fibroblasten met vele hyperchromatische kernen, waartussen verschillende 2 of 3 kernen bevattende multinucleaire cellen en enkele mitosen kunnen worden aangetroffen. Zolang echter in deze genoemde gebieden de vaatstructuren en het collagene netwerk hun normale patroon behouden en de cellen niet typisch afwijken van die in het omgevende celarmere stroma mag men volgens ons niet van maligne ontaarding spreken, maar alleen van verhoogde groei-activiteit. Bovendien vormt het ontbreken van metastasen een reden te meer om aan de diagnose sar-

comateuze ontaarding te twijfelen. Wij willen hierbij echter niet de mogelijkheid van maligne ontaarding bij deze tumoren uitsluiten, want er zijn in de pathologie talrijke voorbeelden van maligne degeneratie van oorspronkelijk benigne tumoren.

BATSAKIS en GISSELSOON c.s. noemen als mogelijke oorzaak voor de maligne degeneratie in hun gevallen de zeer hoge bestralingsdoses, die werden gegeven. Ook de patient van LEROUX kreeg een hoge tumordosis. BLÜMLEIN (1959) achtte het gevaar niet denkbeeldig, dat bij deze betrekkelijk jonge patienten jaren later een maligne proces in het bestraalde gebied ontstaat, vooral bij hoge tumordoses en zag onder meer om die reden voortaan van radiotherapie af.

Het is daarom interessant mede te delen, dat één patient van onze serie (H.M. no. 3) op 39 jarige leeftijd, 22 jaar na de laatste behandeling, een carcinoom van de linker laterale neuswand en de linker sinus maxillaris bleek te hebben. Deze patient had een betrekkelijk hoge haarddosis gekregen, n.l. 4500 r, en had sinds de bestraling gedurig last van een ozaena met sterke korstvorming in de linker neushelft. Dit is dus geen maligne degeneratie, maar een nieuwe tumor, die wellicht ontstaan is op grond van de chronische prikkeling, veroorzaakt door de ontsteking of de vroegere bestraling.

Hoofdstuk II

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

A. VROEGERE ONDERZOEKINGEN

In verhouding tot de vele publicaties, die over deze tumor in de loop der jaren het licht hebben gezien, zijn maar weinig mededelingen verschenen, die de pathologische anatomie van deze tumor wat uitgebreider dan gewoonlijk tot onderwerp hebben. Het zijn voornamelijk BALLO (1908), SEBILEAU (1923), MUSTAKALLIO (1931), STERNBERG (1954), DELARUE c.s. (1956), HUBBARD (1958), HÄRMÄ (1958) en SCHIFF (1959), die zich meer intensief met de pathologische anatomie hebben bezig gehouden.

BALLO, zoals reeds in het vorige hoofdstuk werd besproken, schonk speciaal aandacht aan de degeneratieve afwijkingen in de tumor, die de spontane involutie zouden kunnen verklaren. SEBILEAU beschreef uitvoerig de topographie van de tumor. Hij onderscheidde op grond van hun verschillende anatomie 4 zones: n.l. zone van aanhechting, de steel, het centrum en de peripherie.

MUSTAKALLIO onderscheidde drie groepen van stromacellen: 1. fibroblasten met een sterk variërende cel- en kernvorm, ieder met één grote nucleolus, waarvan de grootte variëerde van 1,3-2,2 μ . 2. Multinucleaire fibroblasten-reuscellen met 2-7 nuclei, die chromatinerijker waren dan die van de normale fibroblasten. 3. Kleurloze mesenchymcellen met een zwak basofiel protoplasma en chromatine-arme kern, waarin één of meer nucleoli met een grootte kleiner dan 1 μ . Deze laatste cellen, die volgens hem geleken op de door MAXIMOW beschreven ongedifferentieerde embryonale mesenchymcellen, lagen meestal in één of meer rijen om de bloedvaten, maar ook in strengtjes en eilandjes in het stroma. De bloedvaten konden door zoveel lagen van deze genoemde cellen worden omringd, dat de vaatwand uit een dikke heldere hof ging bestaan. De kleurloze mesenchymcellen werden daarin van elkaar gescheiden

door een dik, structureel zeer onduidelijk weefsel, waarin tamelijk rijkelijk verspreid heldere druppelachtige vormsels voorkwamen.

STERNBERG en HUBBARD wijdden meer aandacht aan de vaatstructuren in de tumor. HUBBARD vond vooral aan het oppervlak beelden, die leken op een scleroserend haemangioom met prolifererende capillairen. Hij zag soms prolifererende angioblasten, die op pseudorozetten of multinucleaire reuscellen geleken. STERNBERG beschouwde de stervormige fibroblasten als pathognomonisch voor deze tumoren.

DELARUE c.s. vond gebieden met een myxomateus karakter en fibrinoïde necrose van vaatwanden en stroma. Zij vroegen zich af of deze gebieden niet getuigden van een verandering in de grondsubstantie onder invloed van het pathologische proces, dat wellicht hormonaal beïnvloed wordt. Zij trachtten deze stoornissen te preciseren door het iso-electrische punt van deze pathologische substantie te bepalen. Daartoe vergeleken zij normaal collageen bindweefsel met het tumorweefsel door beide weefsels onder gelijke omstandigheden bij een evenredig dalende Ph. met toluïdine blauw te kleuren. De kleurintensiteitsverschillen, die bij een langzaam dalende Ph. optraden, maten zij met een histophotometer. Zij vonden nu zowel een duidelijk verschil als een overeenkomst in beide intensiteitscurven. Zij concludeerden hieruit, dat de grondsubstantie van de tumor een element bevat dat overeenkomt met de normale grondsubstantie en een duidelijk afwijkend of pathologisch element. Ook SCHIFF deed een uitgebreid histochemisch onderzoek naar de veranderingen in de grondsubstantie van de tumor, verkregen door bewerking van het tumorweefsel met hyaluronidase.

HÄRMÄ voerde een histoquantitatief onderzoek uit naar de pathologisch-anatomische verschillen tussen niet en wèl recidiverende tumoren. Hij vond meer en grotere bloedvaten bij niet recidiverende tumoren en meer prolifererende endotheelcellen en angioblasten bij de recidiverende tumoren.

Hoewel reeds in vroegere tijden vaatrijke tumoren werden beschreven (o.a. LANGENBECK 1860, BALLO 1908 en KUTVIRT 1914), was men toch vrijwel unaniem van mening deze tumoren als fibromen te moeten beschouwen. Latere onderzoekers gingen steeds meer aandacht schenken aan de vaten, die op sommige plaatsen in de

tumor zo talrijk konden zijn, dat het beeld op een angioom leek (o.a. SEBILEAU 1923, BENJAMINS 1934, FIGI 1940, BRUNNER 1942). Toch spraken deze auteurs nog van neuskeelfibromen. Eerst FRIEDBERG stelde in 1940 voor de tumor angio-fibroma te noemen, omdat deze volgens hem uit twee gelijkwaardige componenten bestond, t.w. een vasculaire en een fibreuze. De naam angio-fibroma is door veel latere onderzoekers gebezigd (b.v. MARTIN c.s. 1948, PARCHET 1951, STERNBERG 1954, HUBBARD 1958, SCHIFF 1959 en OSBORN 1959) De meeste van deze auteurs stellen echter de vaatcomponent op de voorgrond en beschouwen de tumor primair van vasculaire aard.

B. EIGEN ONDERZOEK

I. *Materiaal*

Het materiaal voor het pathologisch-anatomisch na-onderzoek bestond uit:

1. *microscopische praeparaten*, indertijd gemaakt van weefsel, verkregen bij proefexcisie, operatieve ingrepen of obductie. Deze praeparaten bestonden vrijwel alle uit coupes, die op de gebruikelijke wijze met haematoxyline-eosine waren gekleurd.
2. *weefselstukjes*, verkregen bij proefexcisie of electrocoagulatie en *gehele* van operatie en obductie afkomstige *tumoren*. Al dit weefselmateriaal was gefixeerd en bewaard in 10 % formaline.
3. *celloïdine en paraffine blokjes*, waar eerder coupes van waren gesneden.

De omvang van dit voor het onderzoek gebruikte materiaal en de verdeling daarvan over onze 28 ziektegevallen zijn in onderstaande tabel weergegeven.

Tabel IV

aard van het materiaal	aantal patienten	hoeveelheid materiaal
microscopische praeparaten . . .	26	135
gehele tumor	9	9
weefselstukjes	14	56
celloïdine blokjes	9	18
paraffine blokjes	3	14

Van 2 patienten waren geen microscopische praeparaten meer aanwezig (H.M. nrs. 1 en 4). Bij vier patienten bestond het te onderzoeken materiaal alleen uit deze praeparaten (H.M. nrs. 2, 11, 12 en 19). Bij 21 ziektegevallen was daarnaast nog in formaline gefixeerd en bewaard gebleven tumorweefsel aanwezig. In 9 van deze 21 gevallen was de gehele tumor bewaard gebleven (H.M. nrs. 6, 14, 15, 16, 17, 18, 22, 27 en 28). Bij twee daarvan (H.M. nrs. 6 en 15) betrof het een sectie praeparaat, dat bestond uit een gedeelte van de schedelbasis met de daaraan insererende tumor. Paraffine en celloïdine blokjes waren nog aanwezig van 2 ziektegevallen (H.M. nrs. 23 en 26).

Uitgezonderd bij één ziektegeval (n.l. H.M. no. 4) was dus in alle overige gevallen nog materiaal in één of andere vorm voorhanden. In 2 gevallen echter (H.M. nrs. 9 en 12) was de indertijd bij proef-excisie verkregen hoeveelheid weefsel te gering om op de oude of op de van het nog aanwezige weefsel gemaakte nieuwe coupes de diagnose fibro-angioma te kunnen stellen.

Van de overige 25 patienten was in 22 gevallen materiaal van de primaire tumor aanwezig. In de 3 overige gevallen (H.M. nrs. 2, 23 en 25) betrof dit alleen een recidief. In slechts 4 gevallen (H.M. nrs. 5, 14, 16 en 21) bestond zowel materiaal van de primaire tumor als van het recidief. Materiaal van vóór zowel als van na de bestraling was eveneens slechts in 4 gevallen (H.M. nrs. 5, 6, 16 en 28) aanwezig.

II. *Methode van onderzoek*

Van al het in formaline gefixeerde tumorweefsel en van de oude celloïdine blokjes werden paraffine blokjes gemaakt. Van de oude en nieuwe paraffine blokjes werden coupes gesneden en gekleurd met haematoxyline-eosine en haematoxyline-eosine-azuur, voorts volgens VERHOEFF's elastine kleuring, HEIDENHAIN's azankleuring op collageen en WEIGERT's reticuline kleuring. Daarnaast werden van enkele blokjes, die weefsel met veel dikwandige vaten bleken te bevatten, nog coupes gesneden en gekleurd volgens MASSON's trichoom kleuring en volgens VAN GIESON, beide op collageen en met P.A.S. (periodic-acid-SCHIFF), toluidine blauw en methylgroen pyronine.

De 9 in zijn geheel bewaard gebleven tumoren werden op verschillend niveau, o.a. bij de aanhechting, gesneden. Enkele paraffine

blokjes werden voor bestudering van het vaatpatroon op serie gesneden met een tussenruimte tussen elke coupe van $\pm 40\mu$.

De nieuw vervaardigde coupes en de oude microscopische praeparaten werden alle met het lichtmicroscop onderzocht.

Tumorweefsel van onze laatste patient (H.M. no. 28) werd bovendien nog met het electronenmicroscop bestudeerd. Daartoe werd het weefselmateriaal binnen 2 minuten na excisie uit de nog onbehandelde tumor met behulp van een praepareermicroscop en een voorgeslepen gilette mesje verdeeld in blokjes met een grootste afmeting van 1 mm^3 . Deze weefselblokjes werden daarna gefixeerd in een gebufferde (Ph. 7,4), isotone oplossing van 1 % osmium tetroxyde (OsO_4) bij 0° Celsius. De blokjes werden ontwaterd in een stijgende alcoholreeks en ingebed in een mengsel van methylmetacrylaat en butylmetacrylaat 1 : 9. Van alle op deze manier verharde blokjes werden met behulp van een ultramicrotoom coupes gesneden van 1 à 2μ dikte voor controle met het lichtmicroscop. Deze met immersie vergroting te onderzoeken coupes werden gekleurd met kristalviolet in basisch fuchsine. Van de blokjes, die een typisch dikwandig vat bleken te bevatten, werden vervolgens ultradunne coupes gesneden en bestudeerd met behulp van de Philips electronenmicroscopen E. M. 75 en E. M. 200.

III. *Eigen bevindingen bij het onderzoek en vergelijking daarvan met die van vroegere onderzoekers*

De tumor is opgebouwd uit twee verschillende componenten, namelijk een vasculaire en een van bindweefselachtige aard. De eerste vormt volgens ons zowel in pathologisch-anatomisch als in klinisch opzicht het belangrijkste onderdeel van de tumor.

a. **Het vaatweefsel**

Zoals reeds in de inleiding is gezegd, zouden wij ons onderzoek voornamelijk richten op het vaatpatroon van de tumor. Dit varieert, zoals de gehele anatomie van de tumor, zeer sterk, niet alleen in één en dezelfde tumor, maar ook in één en dezelfde coupe.

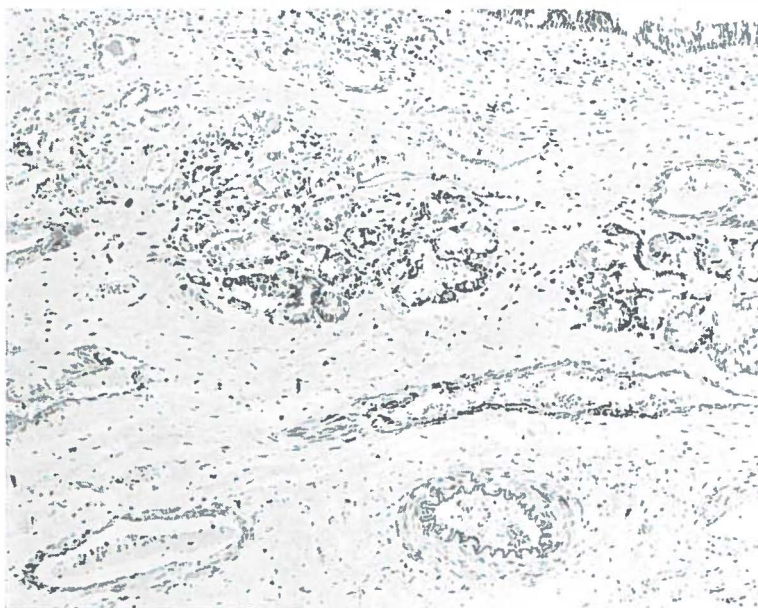
Op grond van onze waarnemingen bij dit onderzoek menen wij de volgende *vier vaatstructuren* te mogen onderscheiden:

1. *Normale arteriën en venen*

De arteriën zijn van de omvang van arteriolen en kleine arteriën

van het musculaire type. Zij bezitten een vaatwand met een normale structuur, waarin een duidelijke membrana elastica interna en tunica media is te onderkennen.

Deze normale arteriën vormen een zeer klein onderdeel van het totale vaatareaal van de tumor. Wij troffen ze slechts in 8 gevallen aan en dan bij elk van deze gevallen nog in een zeer gering aantal. Ze bevinden zich voornamelijk aan de periferie van de tumor, namelijk in de submucosa (zie afb. 1) en aan de basis. Die in de ba-



Afb. 1. Oppervlak van de tumor, bestaande uit mucosa met respiratoire epitheel en submucosa. In dit laatste slimklier, venen en een normaal ontwikkelde arterie met een fraai te onderscheiden membrana elastica interna. x 69.

sis dragen volgens ons zorg voor de normale bloedvoorziening van de tumor en zijn zelf geen onderdeel van de gezwellvorming. Die in de submucosa behoren tot het slijmvlies, waaronder de tumor zich ontwikkelt.

Kleine venen worden eveneens in de submucosa en in de basis aangetroffen. Ze tonen een normaal aspect. Venen van dit kleine kaliber hebben echter van nature reeds een zo dunne en vaag om-

schreven wand zonder een duidelijk afgegrensde tunica media en membrana elastica interna, dat zij moeilijk van vele van de tumorvaten zijn te onderscheiden, vooral als zij er tussen liggen.

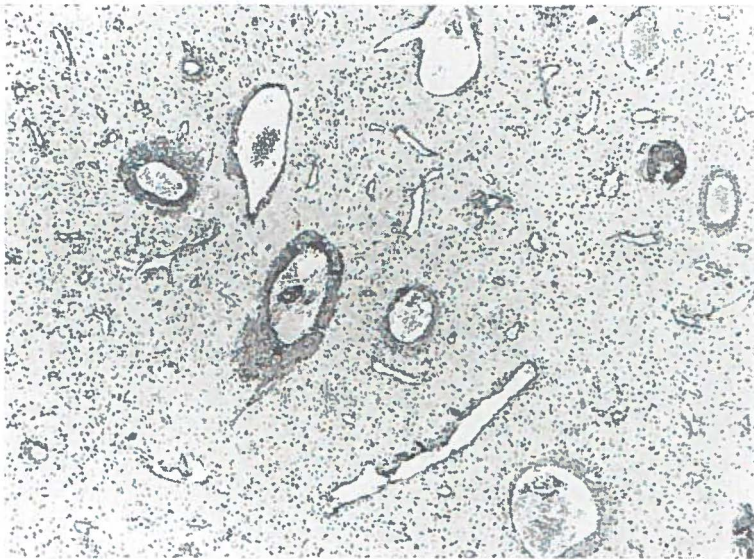
Arteriën met een normale vaatwand zijn ook door andere onderzoekers in de tumor beschreven (BALLO, SEBILEAU, PIERRE, BRUNNER, STERNBERG, HANDOUSA C.S., DELARUE C.S., HUBBARD en HÄRMÄ). SEBILEAU deelde de vaten in twee groepen in, namelijk vaten behorende tot de mucosa en die tot de tumor. Ook DELARUE C.S. meende met 2 soorten vaten te doen te hebben, namelijk dikke vaten met een tunica muscularis en grote dunwandige lacunae. De arteriën zenden volgens deze onderzoekers vertakkingen naar alle segmenten, welke segmentale vaten tenslotte in de lacunae zouden uitmonden. BRUNNER onderscheidde 3 vaatsoorten, namelijk primitieve tumorvaten, venen en kleine arteriën, welke beide laatste tot het slijmvlies behoorden. Hij meende dat de primitieve tumorvaten geen communicatie met de arteriën hadden, maar wel met de venen. Deze communicatie komt volgens hem door uitmonding van een tumorcapillair in de venen tot stand en indirect via osmose tussen een vene en een direct daaraan grenzende capillair.

Sporadisch en wel in totaal 8 maal troffen wij arteriën te midden van tumorweefsel aan. Zij toonden dan vrijwel altijd een incomplete vaatwand, waaraan plaatselijk de membrana elastica interna en soms zelfs ook de tunica media ontbrak. Wij beschouwen ze als door de tumorgroei beschadigde prae-existente normale vaten, afkomstig van aangrenzende weefsels en slijmvliezen. Zij zijn in dat opzicht dan te vergelijken met de in de tumor sporadisch agetroffen botstukjes en zenuwen.

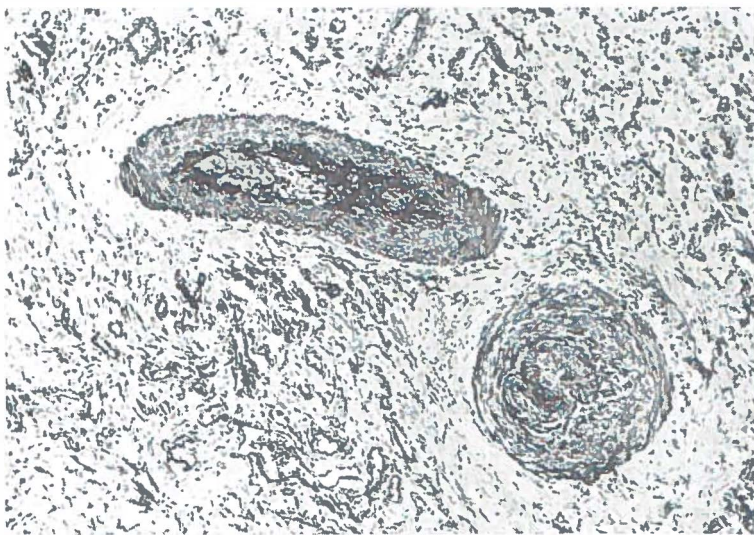
Arteriën met een onregelmatige vaatwand werden ook door HANDOUSA, STERNBERG en OSBORN gevonden. Volgens STERNBERG kunnen het zowel tumorvaten als prae-existente normale vaten zijn. Hij vergeleek ze met arterioveneuze aneurysmata.

2. *Dikwandige vaten*

Hieronder verstaan wij vaten, die opvallen door hun dikke vaatwand, waarin elastine vezels en een duidelijk skelet van glad spierweefsel ontbreken. De dikte van de wand, ook binnen één en dezelfde vaatdoorsnede, kan sterk variëren (zie afb. 2 en 4). Plaatselijk kan de vaatwand uit de enkele endotheellaag bestaan, met direct

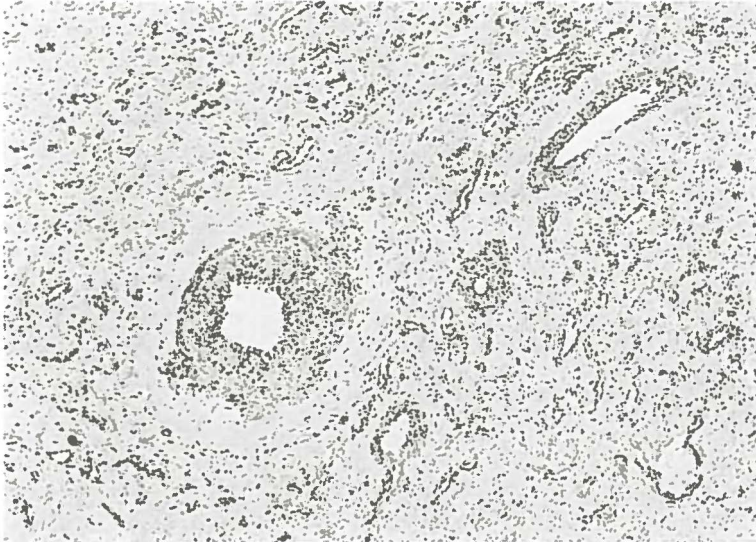


Afb. 2. Wisselend vaatpatroon in de tumor. Dikwandige vaten met een regelmatige en onregelmatige vaatwanddikte en dunwandige vaten van verschillend kaliber, waarvan enkele plaatselijk een geringe wandverdikking tonen. x 35.



Afb. 3. Dikwandige vaten met een sterk en regelmatig verdikte wand. Van één vat is het lumen geoblitereerd. x 69.

daarop aansluitend een verdikking van de wand. Ook bij in serie vervaardigde coupes van enkele praeparaten met dikwandige vaten zetten deze onregelmatig opgebouwde vaatwanden zich duidelijk in de opeenvolgende coupes voort. Het zijn dus geen kunstproducten doordat de vaatwand in één coupe op bijzondere wijze is getroffen. Soms is de hyperplasie van de vaatwand zo sterk, dat het lumen er vrijwel door wordt afgesloten (zie afb. 3 en 4). Over het algemeen echter zijn deze vaatwanden nogal regelmatig van dikte.



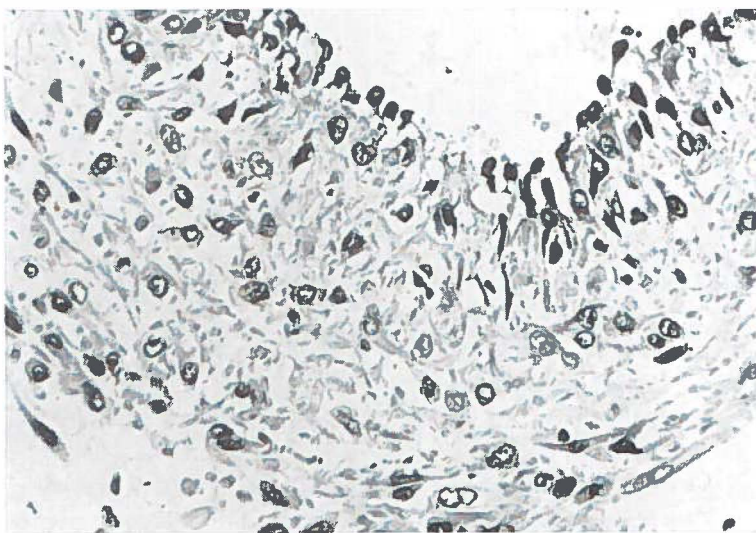
Afb. 4. Dikwandige vaten met een regelmatige en onregelmatige vaatwanddikte. Van één vat is het lumen vrijwel geoblitereerd. In het omgevende stroma dunwandige vaten van capillair kaliber. x 41.

Nimmer kunnen wij in deze vaatwanden een scherp afgegrensde membrana elastica interna aantreffen, zoals dat gewoon is bij de arteriële vaten. Ook worden in geen van deze vaatwanden onregelmatig gerangschikte elastine vezels waargenomen, zoals wij die normaal in de kleinere venen zien. Met de elastine kleuring volgens VERHOEFF is in geen van deze merkwaardige vaten ook maar enig elastine aan te tonen.

Even opvallend aan deze vaatwanden is, dat zij geen van alle een duidelijke tunica media bezitten. Met de azankleuring volgens HEIDENHAIN zien wij deze dikke vaatwanden als heldere uitsparingen in

het zich diepblauw kleurende omgevende collageene bindweefsel. Slechts weinige en dunne, zich positief kleurende vezeltjes zijn in deze vaatwanden aan te tonen en wel speciaal in de zeer dikwandige en dan aan de peripherie meer dan tegen de endotheelwand aan. Ook met de andere collageenkleuringen, zoals die volgens VAN GIESON en MASSON, waarmee extra coupes van veel dikwandige vaten bevattende stukjes werden bewerkt, zien wij dergelijke fijne, spaarzaam verdeelde vezeltjes in de vaatwanden. Spierbundels met een fraaie structuur worden nergens in deze vaatwanden waargenomen. Slechts in enkele zeer dikwandige vaten zijn aan de peripherie langwerpige, protoplasmarijkere, circulair verlopende cellen te zien met een spoelvormige donkere kern, die soms de indruk maken gladde spiercellen te zijn.

De endotheelwand van deze vaten is meestal niet scherp afgegrensd en bestaat uit cellen met vaak hyperchromatische en geschrompelde kernen (zie afb. 5). Deze endotheelwand toont een



Afb. 5. Wand van een dikwandig vat. x 333.

scherp contrast met die van de dunwandige vaten, die uit regelmatig gerangschikte cellen bestaat met langwerpige afgeplatte kernen. Onder deze endotheellaag is de vaatwand opgebouwd uit cellen met

een spaarzaam, zich egaal kleurend cytoplasma. Bovendien zijn er gedeelten in de vaatwand, waar geen enkele celstructuur te herkennen is (zie afb. 5). De kernen van deze cellen zijn over het algemeen zeer chromatine-arm en hebben daardoor een helder aspect. Ze bezitten meestal geen duidelijke nucleolus en zijn gemiddeld kleiner dan die van de stromacellen. Bij de zeer dikwandige vaten zien wij soms tegen de onregelmatige endotheelwand geschrompelde en hyperchromatische kernen (zie afb. 5).

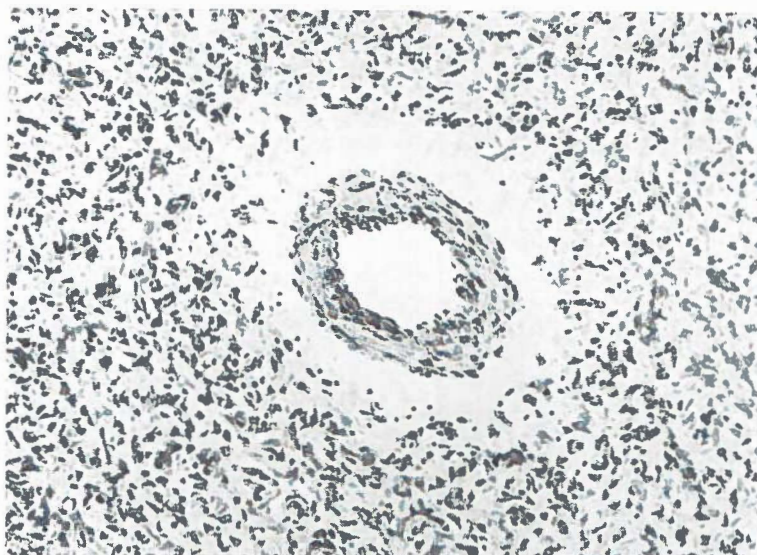
In de meeste met haematoxyline-eosine gekleurde coupes kleurt de gehele vaatwand zich metachromatisch ten opzichte van het omgevende stroma, waardoor deze vaten zich duidelijk aftekenen (zie afb. 3). In de vaatwand bevindt zich, zoals boven aangetoond, waarschijnlijk enige collagene tussenstof.

De cellen, waaruit de vaatwanden zijn opgebouwd, tonen een duidelijk onderscheid met die van het omringende stroma. Er zijn vier punten van onderscheid:

1. het protoplasma is veel ijler gebouwd dan dat van de omgevende stromacellen en is wat meer basofiel;
2. de kern is armer aan chromatine, gemiddeld kleiner en toont vaak vacuolisatie;
3. de nucleolus tekent zich niet of onduidelijk af en is kleiner;
4. met de P.A.S. kleuring zijn de dikke vaatwanden zwak positief, terwijl het stroma negatief is.

De dikwandige vaten kunnen worden omgeven door een heldere hof van oedemateus celarm bindweefsel (zie afb. 6), maar liggen meestal ingebed in het normale stroma en worden dan omringd door andere vaatstructuren, zoals kleine dunwandige vaten en jonge capillairen. De grootte van deze dikwandige vaten varieert niet zo sterk als die van de dunwandige vaten. Ze zijn meestal ter grootte van arteriolen en kleine musculaire arteriën. Wij troffen deze dikwandige vaten in meer of minder sterke mate in 20 van de 25 onderzochte ziektegevallen aan. Van die gevallen, waar wij ze niet vonden, was geen of zeer weinig tumorweefsel bewaard gebleven. Zij zijn echter niet zo talrijk als de dunwandige vaten en komen ook niet in zulke grillige vormen als deze laatste voor.

Hoewel toch zeer veel over deze tumor in de loop der jaren is gepubliceerd, is het opmerkelijk, dat het voorkomen van deze dik-



Afb. 6. Dikwandig vat omgeven door een hof van oedemateus celarm bindweefsel. In het omgevende celrijke stroma met vele fibroblasten en rondcellen enkele jonge capillairen met gezwollen endotheelcellen. x 133.

wandige vaten zeer weinig vermelding vindt. Gelijksortige vaten vonden wij slechts door MUSTAKALLIO (1931), BENJAMINS (1934), HÄRMÄ (1958) en MÜLLER (1959) beschreven. Daarbij valt dan nog op, dat de gevallen van MUSTAKALLIO en HÄRMÄ en die van BENJAMINS en ons uit dezelfde twee klinieken afkomstig zijn. HÄRMÄ betrok later de 6 gevallen van MUSTAKALLIO in zijn serie. De paar gevallen, indertijd door BENJAMINS beschreven, werden in ons eigen onderzoek opgenomen.

De door BALLO (1908) vermelde dikwandige vaten kunnen wij geheel buiten beschouwing laten. Hij beschrijft namelijk arteriën, waarvan de wand aanvankelijk door celvermeerdering in omvang toeneemt. Daarna treedt hyaline degeneratie op, eerst in de media, tenslotte in de gehele wand, uitgezonderd de intima, zodat tenslotte heldere hyaline kokers overblijven. Zoals reeds eerder is gezegd, beschouwde hij dit als tekenen van degeneratie, die de spontane involutie inleiden. Hyaline degeneratie, die wij zowel in de arteriolen als in het stroma zagen optreden, werd echter niet in deze genoemde dikwandige vaten aangetroffen.

De door MUSTAKALLIO beschreven dikwandige vaten met de hel-

dere druppelachtige vormsels in de wand komen met die van ons overeen. Zoals reeds in § A van dit hoofdstuk is gezegd, beschouwde hij deze vaatwanden als een hyperplasie van kleurloze mesenchymcellen. Deze cellen onderscheidden zich duidelijk van de omgevende fibroblasten. Volgens hem komen deze cellen overeen met de door MAXIMOW beschreven ongedifferentieerde embryonale mesenchymcellen, die normaliter zowel de capillairen in het losmazige bindweefsel vergezellen als in het stroma zelf liggen en in fibroblasten kunnen overgaan. HÄRMÄ spreekt in dit opzicht van angioblasten. MUSTAKALLIO en HÄRMÄ menen nu, dat deze prolifererende angioblasten zowel om de kleinere dunwandige vaten als in de dikke vaatwanden zijn gelegen en dat het onderscheid tussen deze vaten alleen een kwestie van meer of mindere hyperplasie is. Voorts zagen zij in het stroma strengen van prolifererende angioblasten, die volgens hen tot een tumorvat kunnen uitgroeien of tot bindweefselvezels.

HÄRMÄ zag in de zeer dikwandige vaten necrobiose van de prolifererende angioblasten optreden en beschrijft cellen met kernen, die op onze hyperchromatische geschrompelde kernen lijken. Ook zag hij in vele angioblasten een onduidelijk afgegrensde nucleolus. Volgens HÄRMÄ was in deze hyperplastische vaatwanden echter geen collagene tussenstof aanwezig.

BENJAMINS meende daarentegen, dat het in hoofdzaak collageen bindweefsel is, dat aan de vorming van deze vaatwanden deelneemt, maar vond daartussen protoplasmarijkere cellen, die hij voor mogelijke embryonale gladde spiercellen hield. Ook wij troffen aan de peripherie protoplasmarijkere cellen aan, maar de adventitia is toch niet de eerste plaats in de vaatwand waar wij spiercellen zouden mogen verwachten. Normaal zien wij dat alleen bij venen van het grootste kaliber.

MÜLLER zag dergelijke dikwandige vaten, vaak met een oedemateuze hof, speciaal optreden bij de kleinere tumoren. Hij spreekt echter van arteriën en beschrijft slechts summier de histologie daarvan. De vaatwand bestaat volgens hem uit veel cellen met een onregelmatige vorm en grootte.

SOM & NEFFSON tonen foto's van coupes met dikwandige vaten. Volgens hen bestaan er geen dikwandige vaten. Daar waar ze de indruk maken van dikwandig te zijn, worden de dunwandige vaten slechts omgeven met door de omgeving opeengedrongen collagene

vezels. Inderdaad zagen wij ook een enkele maal een overlangs getroffen groot dikwandig vat, waar de vaatwand een dergelijk indruk maakte.

ELECTRONENMICROSCOPIE

De electronenmicroscopie werd nu speciaal ingeschakeld ter bestudering van de samenstelling van deze merkwaardige vaatwanden. Het interesseerde ons in het bijzonder of er nu wel of geen collageen aan de vorming van deze vaatwanden deelneemt. Bij het electronenmicroscopisch onderzoek blijkt een dergelijke dikke vaatwand bekleed met endotheel, waarvan de cellen vrij onregelmatig van vorm zijn. Deze endotheellaag is gemakkelijk te onderscheiden van de onderliggende zone. Deze zone bestaat uit langgerekte elementen, waarin opvallend schaars normale celorganellen aanwezig zijn. Er zijn bovendien zeer weinig kernen in deze zone te vinden. De grondsubstantie van deze elementen is ook electronenmicroscopisch contrastarm en bevat enkele, in lengterichting georiënteerde fibrillaire structuren. Tussen deze structuurarme elementen worden in de vaatwand opeenhopingen van dwars en meer in de lengterichting getroffen vezels gevonden (zie afb. 7). De bouw van deze vezels komt overeen met die van het buiten de vaatwand in het tumorstroma gelegen collageen. Deze gevonden vezelophopingen correleren met de lichtmicroscopisch in de meeste dikke vaatwanden aangetroffen, op collageenkleuringen positief reagerende bundeltjes. Hieruit menen wij te mogen concluderen, dat collageen inderdaad in de dikwandige vaten voorkomt.

Het electronenmicroscopisch onderzochte dunwandige vat heeft een normaal aandoende, regelmatige endotheelbekleding, waaronder in geringere mate de bovenbeschreven structuurarme elementen aanwezig zijn.

De met het lichtmicroscopie gevonden en hierboven beschreven gebieden in de vaatwand, waar geen duidelijke celstructuur valt te herkennen, komen overeen met deze zone van structuurarme elementen. Met het door hem beschreven dikke, structureel zeer onduidelijke weefsel tussen de heldere mesenchymcellen bedoelde MUSTAKALLIO wellicht deze gebieden zonder duidelijke celstructuur.

De door hem genoemde heldere druppelachtige vormsels zijn wel-

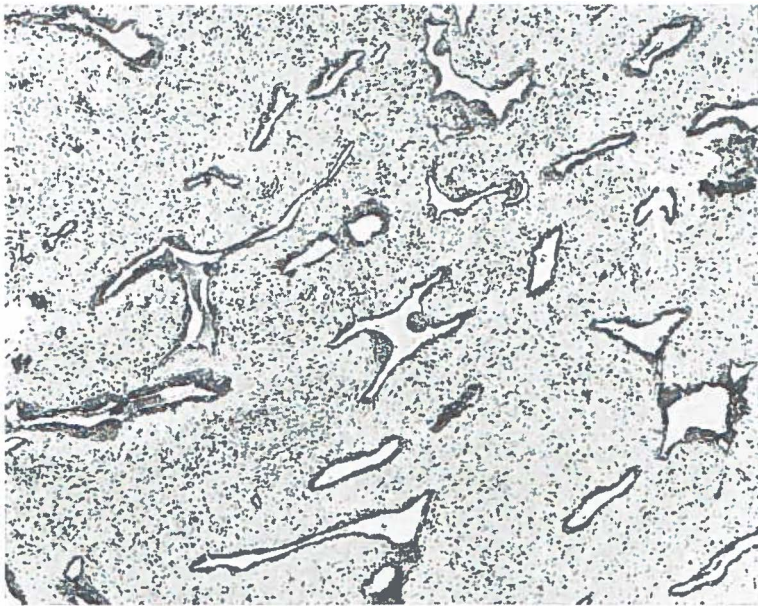


Afb. 7. Electronenmicroscopische opname van het binnenste deel van een dikke vaatwand. L: vaatlumen, END: endotheel, N: kern, EL: structuurarm element, COLL: collageen. x 4800.

licht de optisch lege ruimten, die wij meermalen konden aantonen (zie afb. 5) of de gevacuoliseerde kernen.

3. *Dunwandige vaten*

Deze vaten variëren sterk in grootte, wijdte en vorm van het lumen. De grootte wisselt van capillaire omvang tot grote veneuze bloedruimten. Deze laatste worden ook wel lacunae of cavernae genoemd. De dunwandige vaten zijn vaak zeer grillig gevormd met vertakkingen in allerlei richtingen, waardoor ze dan een stervormig aspect kunnen hebben (zie afb. 8). Soms zijn ze tot nauwe spleten



Afb. 8. Grillig gevormde dunwandige vaten. x 39.

samengedrukt met een nauwelijks te onderscheiden lumen tussen twee rijen parallel gelegen endotheelcellen. Andere keren zijn ze pral met bloed gevuld. De spleetvormige vaten zien wij vooral in collageenrijke gebieden. STERNBERG meent, dat ze door het collageenrijke stroma worden platgedrukt en uiteindelijk tot fijne hyaline strepen degenereren.

Waar dunwandige vaten van groter kaliber in elkaar overgaan

lijkt het beeld op een *cavernus haemangioom* (zie afb. 9). Dit namen wij bij 4 ziektegevallen waar.

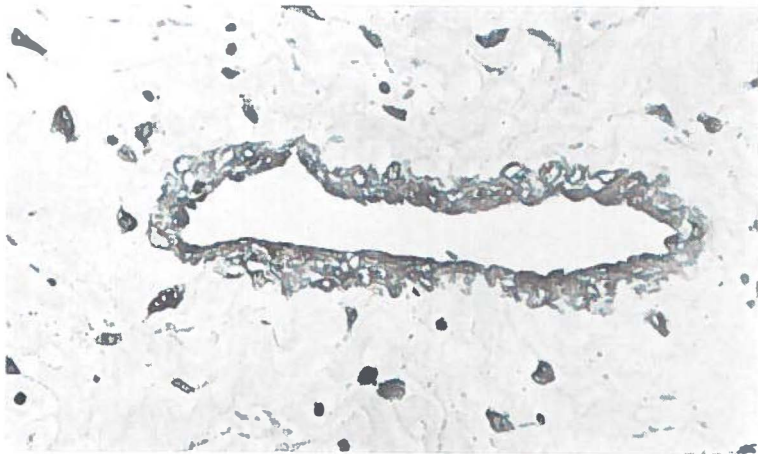


Afb. 9. Beeld van een cavernus hæmangioom. x 82.

De bekleding van deze vaten bestaat uit een enkele, scherp afgegrensde endotheellaag met platte, donkere en langwerpige kernen. De endotheellaag is bij de grotere met bloed gevulde lacunae sterk afgeplat. Speciaal de kleinere dunwandige vaten tonen bij grotere vergroting onder de endotheelwand 1 tot 2 incomplete lagen van onregelmatig gerangschikte pericyten. Deze cellen tonen een sterke overeenkomst met die in de dikke vaatwanden (zie afb. 10). De kernen er van zijn ook gemiddeld kleiner en helderder dan die van de omgevende stromacellen en het cytoplasma is meer basophiel. Ook de structuurarme gebieden zijn soms in deze dunwandige vaten terug te vinden.

Bij een patient (H.M. no. 18) zagen wij macroscopisch in de tumor verschillende bloedcysten, waarvan één zelfs druifgroot was. Bij de microscopie bleek de wand van deze cysten uit een enkele, sterk afgeplatte, dunne endotheellaag te bestaan.

De dunwandige vaten troffen wij in al onze 25 gevallen aan.



Afb. 10. Wand van een dunwandig vat. x 333.

Deze vaten, vooral die met een kleiner kaliber, nemen het overgrote deel van de vaatcomponent in beslag.

Daar waar het weefsel van de proefexcisie alleen uit dunwandige vaten van capillaire omvang bestaat, ingebed in oedemateus stroma met veel ontstekingscellen, komt het beeld overeen met dat van een granuloma teleangiëctaticum. Deze diagnose is dan ook indertijd een paar maal op een kleine proefexcisie uit de tumor of tumorrest gesteld.

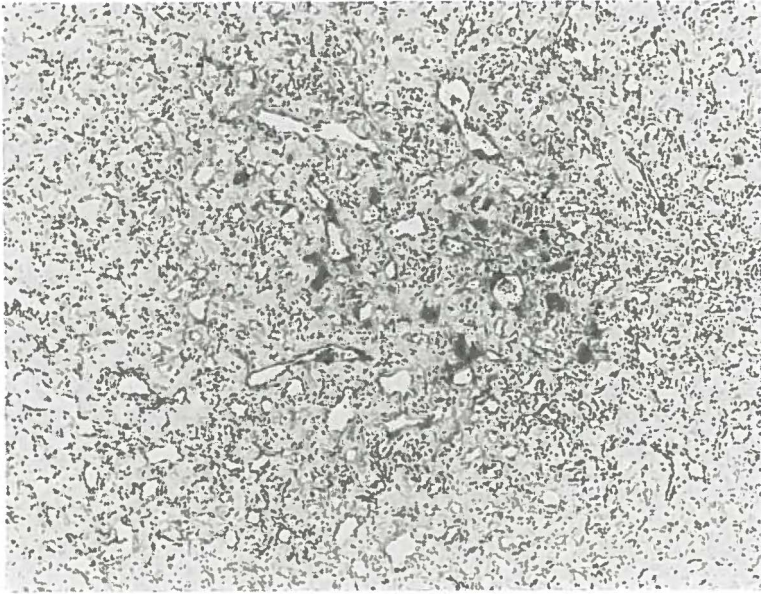
Dunwandige vaten zijn door vrijwel alle onderzoekers beschreven. De meeste vermelden daarbij ook dat ze uit een enkele endotheelbekleding bestaan. Alleen MUSTAKALLIO en HÄRMÄ beschrijven, zoals reeds gezegd, enkele prolifererende angioblasten om de kleine dunwandige vaten. Spier- of elastineweefsel in deze vaten is door niemand waargenomen.

4. *Jonge capillairen met gezwollen endotheelcellen*

Dit zijn kleine vaatjes met sterk gezwollen, hypertrophische endotheelcellen, waarbij vaak geen of nauwelijks een lumen is te onderscheiden. Nu eens liggen de gezwollen endotheelcellen in strengetjes, dan weer vormen zij nestjes. Doordat de endotheelcellen soms in een syncytium liggen, waarbinnen zich een lumen vormt, lijkt zo'n jonge capillair op een multinucleaire reuscel.

HUBBARD sprak van pseudo-rozetten. Deze jonge capillairen zijn altijd ingebed in een collageenarm oedemateus stroma.

Wij troffen deze vaatstructuur in meer of minder sterke mate in 20 van de 25 door ons onderzochte gevallen aan. In sommige tumoren is plaatselijk de capillaire woekering zo groot, dat het beeld op een *capillair haemangioom* lijkt (zie afb. 11). Deze jonge capillairen



Afb. 11. Beeld van een capillair haemangioom. x 82.

vinden wij vooral in grote getale in de jonge, snel groeiende tumoren en dan voornamelijk aan de peripherie van de tumor. Bij één van de vier gevallen, waar wij weefsel van vóór en na de bestraling tot onze beschikking hadden en bij het ene geval, dat met neohombreol was behandeld, hadden wij de indruk dat het aantal jonge capillairen na de behandeling was afgenomen. Bij één van de vier gevallen, waarbij wij weefsel van de primaire tumor met dat van verschillende recidieven konden vergelijken, viel dit eveneens op.

Aangezien in het stroma van deze tumoren, vooral na electrocoagulatie en bestraling, chronische ontstekingscellen voorkomen, kan zo'n capillairrijk gebied veel op jong granulatieweefsel lijken.

Wij zien deze gebieden echter niet alleen bij een beschadigd oppervlak met ulcera en necrose, maar ook midden in het tumorweefsel, dat door intact slijmvlies wordt bekleed.

Prolifererende capillairen met gezwollen plompe endotheelcellen worden slechts door STERNBERG, HUBBARD en HÄRMÄ beschreven. Ook STERNBERG en HUBBARD zagen deze vaatjes speciaal onder het oppervlak. HUBBARD spreekt daarbij van prolifererende angioblasten, die zich volgens hem echter in niets van de omgevende stromacellen onderscheiden. HÄRMÄ heeft het over kleine vaatjes met een nauwelijks te onderscheiden lumen, opgebouwd uit prolifererende angioblasten, die zich, zoals reeds elders is gezegd, juist duidelijk van de normale stromacellen onderscheiden. Ergens anders spreekt hij weer van prolifererende endotheelcellen, hetgeen nogal verwarrend werkt, aangezien hij met angioblasten de bloedvaten omringende ongedifferentieerde mesenchymcellen bedoelt. Deze cellen hebben volgens MAXIMOW echter een omnivalente potentie en kunnen o.a. zowel in fibroblasten als endotheelcellen overgaan. Met de in strengen en nesten gelegen angioblasten bedoelen MUSTAKALLIO en HÄRMÄ zeer waarschijnlijk dan ook dezelfde beelden als die door ons hierboven zijn beschreven. HÄRMÄ vond deze prolifererende angioblasten ook meer in jonge, sterk groeiende en tot recidieven aanleiding gevende tumoren.

b. Het stroma

Het stroma van deze tumor wisselt evenals het vasculaire element binnen één en dezelfde tumor in sterke mate. Naast oedemateuze partijen zien wij gebieden met collageenrijk bindweefsel, de eerste meer aan de peripherie, speciaal in de uitlopers, het tweede meer in het centrum en bij de aanhechting. Dit werd ook door anderen, o.a. BALLO en SEBILEAU, waargenomen.

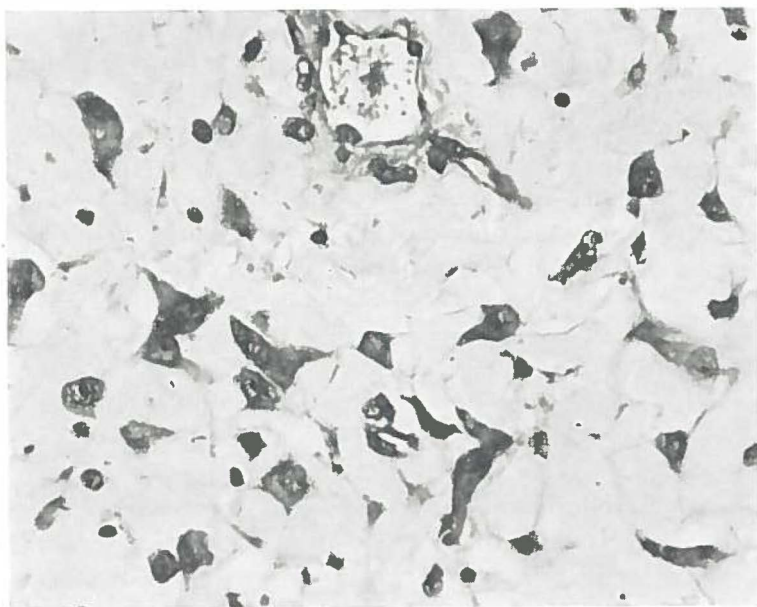
In de collageenrijke gebieden liggen de collagene vezels in golvende, parallel gerangschikte bundels. Soms zijn ze geheel of gedeeltelijk gehyaliniseerd en tonen dan een homogeen aspect met spaarzame kernen daarin verstrooid. Echte bindweefsel balken in verschillende richting ten opzichte van elkaar verlopend, zoals b.v. BALLO, HANDOUSA en HUBBARD beschreven hebben, werden door ons nauwelijks waargenomen.

In deze tumoren troffen wij alleen collageen bindweefsel aan,

dat zich volgens HEIDENHAIN's azankleuring diepblauw kleurt. Elastine bindweefsel was met de kleuring volgens VERHOEFF nergens in het stroma aan te tonen. Het enige elastine, dat door ons in de tumor werd gevonden, bevond zich in de normale, al of niet beschadigde, arteriën. HOFMANN, DENKER en JONGKEES gaven aan, dat de tumor met elastine is doortrokken, terwijl BALLO, MUSTAKALLIO en OSBORN enkele elastine vezels, evenwijdig aan het oppervlak verlopend, beschreven. De meeste auteurs echter ontkennen evenals wij het voorkomen van elastine in het stroma.

Alle praeparaten werden met de reticuline kleuring volgens WEIGERT bewerkt. Nergens konden wij een fraai reticuline netwerk aantonen, zoals dit aan HUBBARD en HÄRMÄ wel gelukte.

Het stroma van deze tumoren wordt in het algemeen gekenmerkt door een grote celrijkdom en variërende celvormen. Naast rijpe fibrocyten met hun smalle, wat gegolfde donkere kern, die voornamelijk in de collageenrijkere gedeelten liggen, zien wij veel jonge en onrijpe fibroblasten in allerlei vormen. Deze cellen kunnen rond, ovaal, spoelvormig, knotsvormig, veelhoekig of stervormig zijn.



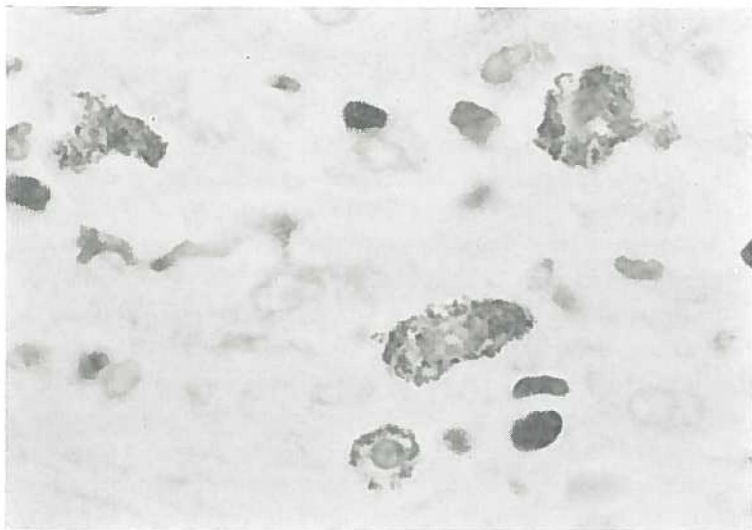
Afb. 12. Stromacellen met fijne protoplasma uitlopers en veelhoekige en stervormige celvorm. x 400.

Van de twee laatste celvormen, die in zeer grote getale voorkomen, zijn de afzonderlijke celgrenzen het duidelijkst te onderscheiden. Het protoplasma van deze cellen vormt fijne uitlopers in het omgevende stroma, waaraan deze cellen hun veelhoekig en stervormig aspect ontleen (zie afb. 12). Soms lijken deze cellen via hun uitlopers een syncytium te vormen. De kernen van de fibroblasten zijn in het algemeen plomp en groot met een ronde, ovale, spoelvormige of polygonale vorm, overeenkomstig de celvorm. Soms zijn ze klein en geschrompeld. De kernen zijn licht gevacuoliseerd of tonen een fijn korrelig, gelijkmatig verdeeld chromatine materiaal. Hierin zijn duidelijk één, soms twee, zelden echter drie grote nucleoli te onderscheiden. In veel geringere mate komen hyperchromatische kernen voor, waarin dan geen duidelijke nucleolus is te onderkennen en welke kernen veelal klein en geschrompeld zijn. Ook worden enkele meerkernige cellen gezien met twee tot drie kernen. In de zeer celrijke gebieden zien wij sporadisch mitosen.

Deze celrijke gebieden hebben sommige onderzoekers er toe verleid in die gevallen van maligne ontaarding te spreken. Nergens namen wij echter een uitgesproken atypie, ongeordende groei of typisch sarcomateuze cellen waar. In hoofdstuk I schonken wij reeds uitvoeriger aandacht aan het door anderen vermelde optreden van maligne degeneratie.

Diffuus in het stroma zien wij, vooral na diathermie en röntgenbestraling ontstekingscellen, voornamelijk lymphocyten en plasma-cellen. Deze cellen zijn speciaal perivascuair en onder het oppervlak te vinden, waar ook een aantal eosinophile granulocyten kunnen voorkomen. Daar waar het oppervlak ulcereert en necrose toont, zijn vanzelfsprekend zeer veel ontstekingscellen aanwezig, waaronder dan ook veel granulocyten. Verspreid in het stroma liggen mestcellen, plaatselijk in grote hoeveelheden (zie afb. 13). Deze cellen zijn fraai te onderscheiden met toluidine blauw en met methylgroen pyronine. Met deze laatste kleurstof kleuren de granula helder rood.

Interstitiële bloedingen komen veelvuldig voor, soms georganiseerd met vorming van jonge bindweefsel spruiten. Sporadisch zien wij botfragmentjes met onregelmatig afgeknabbelde randen en kleine zenuwen te midden van tumorweefsel. Deze beschouwen wij, evenals vele onderzoekers voor ons, als insluitsels afkomstig van



Afb. 13. Mestcellen, gekleurd met methylgroen pyronine. x 1600.

door de tumor ingegroeide en vernietigde weefsels. Nieuwvorming van bot of kraakbeen werd nergens door ons waargenomen.

c. De bekleeding

De tumor wordt bekleed door meerlagig trilhaardragend respiratorium epitheel, dat wij normaal in de neus en neuskeelholte aantreffen of door overgangs- of door al of niet verhoornd plaveiepitheel. De overgangen tussen de verschillende soorten van epitheel, welke zeer abrupt kunnen zijn, moeten aan metaplasie van het oorspronkelijk aanwezige trilhaarepitheel worden toegeschreven. Vroeger meende men echter, o.a. BENSCH, LANGENBECK en PIERRE, dat het nasale gedeelte van de tumor met trilhaarepitheel en het pharyngeale gedeelte met plaveiepitheel was bekleed. Dit is een verkeerde opvatting, want plaveiepitheel komt normaal niet in de epipharynx voor, maar eerst in de oropharynx. Een enkele maal namen wij dyskeratose en papillomatose waar. Het oppervlak toont vaak als gevolg van de behandeling ulcera en necrose, omgeven door ontstekingsinfiltraat en gethromboseerde vaten. Soms is onder het intacte epitheel een submucosa aanwezig, waarin dan slijmkliertjes, zenuwtjes, normale arteriën en venen voorkomen (zie afb. 1).

Reeds bij macroscopisch onderzoek van deze tumoren valt op, dat de uitlopers week en sponsachtig van consistentie zijn en dat het tumorgedeelte in de neuskeelholte vaak zeer hard en stevig aanvoelt. Zoals wij en voor ons reeds enkele anderen aantoonen, komt oedemateus collageenarm bindweefsel meer in de peripherie en de uitlopers van de tumor voor, terwijl het centrale- en aanhechtingsgedeelte veel collageenrijker is. Ook het aantal jonge capillairen en kleine dunwandige vaten en de celrijdome is in de perifere gedeelten in het algemeen groter dan in het centrum. Verder is uit onze onderzoekingen en die van anderen gebleken, dat de tumor bij het ouder worden en/of na bestraling rijker aan collageen wordt, het aantal jonge capillairen en andere vaten daarbij vermindert en de vaten wijder en groter worden. Om deze bovengenoemde waarnemingen te kunnen duiden, moet men volgens ons aannemen, dat de tumor voornamelijk van de peripherie uit groeit en niet bij de plaats van aanhechting. De uitlopers zijn dus de jongste spruiten.

De met de lichtmicroscopie waargenomen overeenkomsten in de bouw van de dikwandige en dunwandige tumorvaten worden ondersteund door de bevindingen bij het elektronenmicroscopisch onderzoek. Bij dit laatste werden namelijk in beide soorten vaten dezelfde structuurarme elementen aangetroffen. Een duidelijk onderscheid daarentegen tussen deze vaten bestaat ondermeer daarin, dat de dikwandige vaten wel enig collageen bevatten — meer naar mate de vaatwand dikker is — en de dunwandige niet.

Onze waarnemingen stemmen in zoverre met die van MUSTAKALLIO en HÄRMÄ overeen, dat zij eveneens aantoonen, dat de dikke vaatwanden uit cellen bestaan, die ook om de dunwandige vaten voorkomen. Volgens hen komen deze cellen overeen met de uit de histologie bekend zijnde pericyten of ongedifferentieerde mesenchymcellen. Collagene tussenstof ontbreekt volgens hen echter in deze vaatwanden.

Aan de hand van de bevindingen van deze auteurs en die van ons zou men de hypothese kunnen opstellen, dat jong onrijp bindweefsel voor de samenstelling van deze vaatwanden verantwoordelijk is. Bij de jongere dunwandige vaten zijn dan nog slechts enkele,

onregelmatig gerangschikte cellen aanwezig, bij de dikwandige is de vorming veel meer uitgesproken en gaat zich collageen tussensubstans afzetten. Er zou dan alleen een verschil in ontwikkelingsgraad tussen deze vaten bestaan, en wel hierop berustend, dat de vorming van de vaatwandelementen in het ene geval veel sterker is en langer bestaat. Men kan zich dan voorstellen, dat eerst de jonge capillairen met hun gezwollen endotheelcellen worden gevormd, welke zich via dunwandige vaten tot dikwandige ontwikkelen. Het totstandkomen van deze dikke vaatwanden zou men dan als een hyperplasie van dit jonge onrijpe bindweefsel kunnen opvatten. Door toenemende hyperplasie gaan de vaten uiteindelijk oblitereren (zie afb. 3 en 4).

Wanneer deze hyperplasie maar in genoeg vaten optreedt, zou men zich, zoals reeds MUSTAKALLIO deed, kunnen voorstellen dat hierdoor de bloedvoorziening van de tumor wordt gestoord en uiteindelijk de spontane involutie teweeggebracht.

Wanneer men echter het ontstaan van deze dikwandige vaten als een teken van toenemende collagenisatie van de tumor zou willen zien, zou men deze typische vaten meer bij oudere en behandelde tumoren moeten verwachten dan bij de jonge, snel groeiende tumoren. Dit konden wij echter niet waarmaken. In alle soorten van gevallen namen wij deze dikwandige vaten waar.

Op grond van ons onderzoek menen wij te hebben aangetoond, dat het vasculaire weefsel vooral in de jonge onbehandelde tumor de boventoon voert. Ook STERNBERG, HUBBARD, HÄRMÄ, SCHIFF en OSBORN stelden de vaatcomponent op de voorgrond. De volgens ons enig juiste gevolgtrekking hieruit is om voortaan niet meer van angio-fibroma, maar van fibro-angioma te spreken, waarbij, zoals in de pathologische nomenclatuur gebruikelijk is, het belangrijkste onderdeel achterop komt te staan.

PATHOGENESE

Over de oorzaak of oorzaken van het ontstaan van deze tumoren zijn in de loop der jaren vele hypothesen opgesteld, die alle echter of door de feiten zijn achterhaald of nog onvoldoende bewijskracht bezitten. Er zijn ook verschillende opvattingen betreffende de aard en de juiste samenstelling van het weefsel, waar de tumor zich uit zou kunnen ontwikkelen.

Eén van de eerste en meest omvattende theorieën, welke aanvankelijk vele aanhangers had, werd door BENSCH (1878) ontwikkeld. Hij meende dat de tumor, die hij als een vaatarme fibreuze poliep beschouwde, zou ontstaan uit het periost, dat de voorzijde van de bovenste cervicale wervels en de onderkant van de pars basilaris en het sphenoid bekleedt. De aetiologie laat zich volgens hem aldus verklaren. Dit periost is door onbekende oorzaak op een circumscribeerde plaats niet in staat tot botvorming. Daarentegen geeft het door de fysiologisch verhoogde toevoer van voedingsmateriaal, dat tijdens de puberteitsjaren voor de verhoudingsgewijs sterk toegenomen schedelgroei nodig is, in plaats van te verbenen aanleiding tot gezwelvorming. Samen met het feit, dat de schedelgroei bij jongens sterker is dan bij meisjes, en dat deze schedelgroei na het 25ste levensjaar is voltooid, kan bovenvermelde theorie volgens BENSCH een verklaring geven voor de geslachts- en leeftijdsvoorkeur en de spontane involutie van de tumor. Ook latere auteurs (o.a. SEBILEAU en GOLDSMITH 1923, RINGERTZ 1938, FIGI 1940 en HANDOUSA c.s. 1954) meenden, dat de tumor uit het periost of mucoperiost, dat de schedelbasis van onderen bekleedt, ontsprong. Anderen, zoals UCHERMANN (1912) veronderstelden, dat het kraakbeen van de synchondrosis spheno-occipitalis of intersphenoidalis de matrix van de tumor vormde, waarbij de omstandigheid dat dit kraakbeen tijdens de puberteit gaat verbenen, welk proces op volwassen leeftijd afgesloten is, een verklaring zou kunnen vormen voor het voorkomen tijdens de pubertijd en het optreden van de spontane involutie.

Naast het ontbreken van een voldoende verklaring voor de vaatrijkdom van de tumor pleit tegen deze oorsprongstheorieën uit het periost of het kraakbeen het niet optreden van bot- of kraakbeen nieuwvorming in de tumor. Uitgezonderd de drie mededelingen over botnieuwvorming van CLOQUET (1860), CHIARI en GLAS (1902) is door geen enkele auteur bot- of kraakbeenvorming vermeld. De in de tumor aangetroffen bot- en kraakbeenfragmentjes zijn afkomstig van de door usuur aangetaste en gedestrueerde bot- en kraakbeenvanden. Bovendien vormen de sectie vondsten van KUTVIRT (1914), GÜSSOW (1922) en die van ons een ander argument tegen bovenvermelde histogenese. Er werd namelijk bij deze autopsie gevallen een intacte synchondrosis gevonden, terwijl het omringende bot sterk was aangetast.

NELATON en zijn medewerkers (1853), later ook GÜSSOW (1922) en BRUNNER (1942) meenden, dat de tumor uitging van de fibrocartilago basilaris, de dikke bindweefsellaag, die uitgewaaid ligt op het dak van de nasopharynx, zijdelings de fissura petro-occipitalis en het foramen lacerum afsluit en naar voren vast zit aan het os palatum, vomer, achterste ethmoidcellen en lamina medialis processus pterygoidei. Volgens GÜSSOW zijn het voornamelijk de verstevigingsbanden, op plaatsen van verhoogde trek- en drukkracht in dit weefsel aanwezig, waar de tumor zich uit zou ontwikkelen. Aangezien dit door TILLAX uitvoerig beschreven weefsel hard en kraakbeenachtig aanvoelt, maar geen kraakbeen bevat en derhalve de later ingevoerde naam fibrocartilago verwarrend werkt, stelde BRUNNER dan ook voor van fascia basalis te spreken. Bovendien vond deze auteur aan de hand van serie coupes door de schedelbasis van een mannelijk en vrouwelijk embryo, dat het periost niet, zoals men vroeger dacht, nauw samenhangt met de aponeurose van de constrictor pharyngis spieren en met de fascia buccopharyngealis, die deze spieren van buiten bekleedt. De fascia basalis, waar de tumor uit zou ontstaan, bestaat volgens hem alleen uit de stevig met elkaar vervlochten aponeurose en fascia buccopharyngealis.

De voor deze tumor zo typische localisatie in de neuskeelholte, een gebied waaromheen zich tijdens de embryonale fase ingrijpende en uitgebreide veranderingen afspelen, heeft verschillende onderzoekers (o.a. VIRCHOW 1857 en NAAB 1898) aanleiding gegeven te veronderstellen, dat deze tumor uit achtergebleven sluimerende kiem-

resten ontstaat. Immers in een embryologisch zo gecompliceerd gebied kan de geringste celdystopie belangrijke gevolgen hebben. Men zou de tumor dan als een hamartoblastoom kunnen beschouwen. In de neuskeelholte worden dan ook wel andere zeldzame tumoren aangetroffen, die terug te voeren zijn tot achtergebleven kiemresten, zoals chordomen, menggezwellen of teratomen.

Zo meende FERRERI (1911 en 1921), dat het zuivere neuskeelfibrooom zijn oorsprong had aan de pars basilaris en ontstond uit aberrerend hypophyse weefsel, dat als een rest van het zakje van RATHKE aanwezig kan blijven om de oorspronkelijke ductus cranio-pharyngeus heen. KUTVIRT (1914) en HLAVÁČEK (1929) oordeelden, dat de tumor ontsprong uit abnormale resten van het mesenchymale weefsel dat voor het membraneuze schedelskelet aanwezig is en waaruit later het primordiaal skelet gevormd wordt. COENEN (1923 en 1926), die de tumor „Basalfibroid” noemde wegens de plaats van aanhechting en het niet zuivere fibromatogene karakter daarvan, beschouwde deze als een skelettumor. Volgens hem ontstond de tumor uit achtergebleven en uitgeschakelde resten van het chondrocranium, dat zich tijdens de ontwikkelingsfase alleen in de schedelbasis bevindt, welke kiemresten zich dan zouden teruggedifferentiëren tot bindweefsel, dat tijdens de groei van de schedel in de puberteit zou gaan hypertrophieren. Hij vond dit des te aannemelijker, omdat bij het sectiepraeparaat uit de Breslauer kliniek (zie v. GÜSSOW) de steel van de tumor te midden van het bot van de pars basilaris was gelegen. Zoals bij onze 2 sectie gevallen kon worden aangetoond, berust het aanwezig zijn van tumor in het bot op arrosie. Het bot is dus niet het uitgangspunt van de tumor, maar deze is naar binnen gegroeid. GEGENBAUER en HINSBERG meenden, dat de tumor uit de chorda dorsalis zou ontstaan.

Al deze bovengenoemde theorieën gaan uit van een primair fibromatogene tumor en zijn dus in strijd met de waarnemingen en interpretaties van de jongste onderzoekers als STERNBERG, HUBBARD, HÄRMÄ en OSBORN, die stellen dat deze tumor primair van vasculaire aard moet zijn. Zoals reeds in het vorige hoofdstuk is gezegd, onderschrijven wij die stelling geheel, ons baserend op onze waarnemingen bij het door ons verrichte pathologisch-anatomisch onderzoek van deze gezwellen. STERNBERG (1954) en HUBBARD (1958) beschouwen de tumor als een bijzonder type van haemangioom met een onder-

scheidend stroma. De eerste vergelijkt het met het scleroserend of hypertrophisch haemagioom bij kinderen, dat ook op latere leeftijd langzamerhand verdwijnt.

Mede gezien de niet te loochenen potentie van de tumor tot spontane involutie hebben verschillende onderzoekers zich de vraag gesteld of wij hier wel met een echt neoplasma te maken hebben en of er niet eerder sprake is van een gezwelachtige reactieve hyperplasie, opgewekt door nog onbekende exogene of endogene prikkels, welke hyperplasie weer zou verdwijnen na het beëindigen van de prikkeltoestand (BRAT 1935, WILLIS 1953, HÄRMÄ 1958, ALBRECHT 1959, OSBORN 1959).

Zo opperden SPIELBERG (1932) en RACOVEANU & ANGHELIDE (1957) de mogelijkheid van een relatie tussen deze tumor en het voorkomen van chronische purulente neusbijholte-ontstekingen en chronische adenoiditis. Er is wel vaker verband gezocht tussen het adenoid en deze tumor, welke ook na een zekere tijd van vermeerderde groei spontaan gaat involueren.

Een bepaalde vorm van endogene prikkeling zou de reeds vroeger door BENSCH opgeworpen en hierboven vermelde fysiologisch verhoogde toevoer van bloed kunnen zijn. Als een ander voorbeeld hiervan moet de hormonale stimulatie worden beschouwd, een aetiologische factor waar vooral de laatste twee decennia steeds meer onderzoekers toe overhellen, b.v. MARTIN, EHRLICH & ABELS (1948), PARCHET (1951), DANE (1954), HÄRMÄ, OSBORN en SCHIFF. Het vrijwel uitsluitend voorkomen van de tumor tijdens de puberteit en bij het mannelijk geslacht maakt deze veronderstelling wel aantrekkelijk. Reeds PLUYETTE (1887) zocht verband tussen stoornissen in de menstruatie en ovulatie en het exceptioneel voorkomen van de tumor bij vrouwen. MARTIN, EHRLICH & ABELS meenden steun te vinden bij het aannemen van een hormonale dysfunctie als aetiologisch moment op grond van hun waarneming dat de helft van hun 29 en uitsluitend mannelijke patienten onderontwikkelde secundaire geslachtskenmerken bezaten. Uitgezonderd WEIR & DOIG (1960), konden latere onderzoekers bij hun patienten geen aanknopingspunten vinden voor het bestaan van hormonale stoornissen.

Bij onze laatste patient (H.M. no. 28) werd een uitvoerig endocrinologisch onderzoek gedaan. Noch de uitscheiding in de urine van bijnierschors hormonen (17-ketosteroiden en 17-hydroxy-

steroïden) noch die van gonadotrope hormonen (F.S.H.) en oestrogene stoffen was abnormaal. De sella turcica en de ossificatie centra toonden, evenals de diurese proef, geen afwijkingen. Ook bij onze patient kon dus een hormonale functiestoornis niet worden aangetoond.

De exclusieve localisatie van de tumor in de neus en neuskeelholte kan echter naast de leeftijds- en geslachtsvoorkeur een reden te meer vormen voor het zoeken naar een verband met stoornissen in het endocrine systeem, speciaal wat betreft de geslachtshormonen. Immers reeds in vroegere jaren hebben vele onderzoekers gemeend een nasogenitale relatie te hebben aangetoond (b.v. MACKENZIE 1884, ENDRISS 1892, FLIESZ 1897, SEIFERT 1913, MOHUN 1943). Zo zag MORTIMER c.s. (1936) bij apen onder invloed van oestrogene stoffen een roodheid en zwelling optreden van het slijmvlies van de onderste conchae.

Het neusslijmvlies, vooral dat van de conchae inferior en media, is zeer vaatrijk. De conchae worden wel vergeleken met de zwellichamen in de penis en bevatten vaatstructuren, die overeenkomen met arterioveneuze aneurysmata. Om het vasculaire karakter en de oorsprong van deze tumoren te kunnen verklaren, leggen OSBORN (1959) en SCHIFF (1959) verband met dit vaatrijke neusslijmvlies. Zij menen zich hierin gesteund door het feit dat HANDOUSA, STERNBERG en OSBORN in de tumoren vaten aantreffen, waarbij binnen dezelfde vaatonttrek een wandgedeelte met een normale dikte en een duidelijk ontwikkelde tunica muscularis overging in een enkele endotheellaag. Zij hielden dit voor arterioveneuze aneurysmata.

Zoals wij in hoofdstuk II reeds vermeldten, werden door ons bovenbeschreven vaatstructuren zeer sporadisch aangetroffen. Wij beschouwen deze als artefacten of als door tumorgroei beschadigde arteriën van de omgevende weefsels. De in onze praeparaten veelvuldig aangetroffen onregelmatig verdikte vaatwanden missen echter alle een duidelijke tunica muscularis. Bij een vergelijkend onderzoek met serie coupes door enkele, bij chonchotomie verkregen chonchae inferiores bleken deze dikwandige vaten in het geheel niet te gelijken op de arterioveneuze aneurysmata van dit choncha slijmvlies.

Het vaatweefsel van de conchae zou volgens SCHIFF en OSBORN gevoelig zijn voor geslachtshormonen. Zij steunen daarbij o.a. op experimenten van MORTIMER c.s. (1937) en SOSKIN & BERNHEIMER

(1939), die bij atrophische rhinitis proliferatie en vaatverwijding na het toedienen van oestrogene stoffen aantreffen. Voorts op andere onderzoekers (als REYNOLDS c.s. 1939 en 1942 en EDWARDS c.s. 1941), die elders in het lichaam een vaatreactie op oestrogene prikkeling vonden. REYNOLDS toonde echter aan dat deze reactie berustte op een acetylcholine-achtige werking van dit hormoon. SOSKIN & BERNHEIMER meenden dan ook, dat de reactie van het neusslijmvlies op de toegediende oestrogene hormonen eerder een gevolg was van een incidenteel hyperaemisch effect van dit hormoon dan van een specifieke hormonale relatie. Zij zelf zagen veel betere resultaten bij de behandeling van atrophische rhinitis met een stof, die eveneens indirect een acetylcholine-achtige werking heeft, n.l. prostigmine. SCHIFF zelf zag bij één geval, waarbij hij stilboestrol toediende een afname in het aantal en een toename in het kaliber der vaten optreden.

SCHIFF en OSBORN komen dan op grond van bovenbeschreven waarnemingen en interpretaties tot hun hypothese dat de tumor, die primair vasculair van aard moet zijn, uit ectopisch of aberrerend vaatweefsel ontstaat, afkomstig van het hormoongevoelige vaatweefsel van de neus, dat tijdens de aanleg in de nasopharynx is achtergebleven of terechtgekomen. Men zou dan van een choristoblastoom kunnen spreken. Volgens SCHIFF gaat het fibreuze element zich tijdens de puberteit pas vormen als een desmoplastische reactie van het omgevende mesenchymale bindweefsel onder invloed van hormonale stimulatie, voornamelijk uitgaande van de hypophyse. OSBORN veronderstelt dat de tumor tijdens de puberteit begint te groeien als reactie van het erectiele vaatweefsel op sexuele prikkeling. Hierbij gaat een vaatverwijding optreden. Het fibreuze element dient dan te worden opgevat als een proliferatief proces, optredend tengevolge van het oedeem en de bloedingen, die weer het gevolg zijn van de plotseling ontstane vaatverwijding.

Onze kennis omtrent de invloed van hormonen en speciaal die van geslachtshormonen op vaat- en bindweefsel tumoren is volgens ons heden ten dage nog te gering om deze beide hypothesen, hoe aantrekkelijk zij op het oog ook mogen schijnen, plausibel te maken. Aangezien een hormonale stimulatie nog niet duidelijk vaststaat, zouden wij er voor willen pleiten om in de toekomst elke patient met een fibro-angioma nasopharyngeale uitgebreid op endocrinologisch ge-

bied te laten onderzoeken om mogelijke stoornissen aan het licht te kunnen brengen. Hierdoor zou men wellicht een stapje verder tot de definitieve oplossing van het probleem van de pathogenese van deze tumor komen, waarover wij momenteel, ondanks de vele literatuur, nog niets zekers weten.

Hoofdstuk IV

THERAPIE

De behandeling van het fibro-angioma nasopharyngeale levert dikwijls veel moeilijkheden op. De oorzaken hiervan zijn: de moeilijke toegankelijkheid van de neuskeelholte en aangrenzende gebieden, de sterk expansieve groei van de tumor met vorming van vele uitlopers, de enorme bloedingsneiging en het frequente recidiveren. In de loop van de laatste tweehonderd jaar zijn dan ook vele vormen van therapie toegepast, welke in chronologische volgorde te rubriceren zijn onder chirurgische, radio- en hormonale therapie.

A. CHIRURGIE

Wanneer de tumor nog klein is en geen grote uitlopers in de neus of neusbijholten heeft gevormd, kan hij langs de natuurlijke toegangswegen naar de neuskeelholte worden verwijderd, dus via de mond of de neus. Veel geschiedt dan op de tast. Derhalve bestond reeds vroeg de wens, speciaal bij zeer grote tumoren met uitlopers in allerlei richtingen, meer à vue te opereren. Dit heeft vele chirurgen er toegebracht door een bepaalde vorm van vóóroperatie te trachten een betere toegang tot de tumor te verkrijgen. Mede als gevolg van de variatie in groei van de tumor en de sterke individualiteit der vroegere bekende en grote chirurgen zijn in de loop der jaren vele vormen van *praeliminiaire operatie* uitgevoerd. Deze operaties beogen of een blijvende of een tijdelijke toegang tot de tumor en zijn uitlopers. HELLAT (1911) verzamelde uit de literatuur 55 verschillende vormen van *praeliminiaire operatie*.

Wanneer de tumor eenmaal is vrijgelegd, kan deze op verschillende manieren worden verwijderd. Vroeger zijn er speciale tumortangen voor geconstrueerd, zoals die van DOYEN, DENKER, JURASZ en VON NAVRATIL.

Deze *praeliminiaire operaties* kunnen langs verschillende wegen worden uitgevoerd.

1. *Via de orale weg*

MANNÉ in 1717 was de eerste, die zich via mediane splijting van het palatum molle een betere toegang tot de tumor trachtte te verschaffen. Deze wijze van benaderen werd later ook toegepast door DIEFFENBACH (1845) en MAISSONNEUVE (1859), die het velum mediaan spleten, terwijl anderen, o.a. BÖCKEL, dit transversaal langs de vrije rand van het harde gehemelte deden. NELATON (1848) spleet het palatum molle langs de achterrand van het palatum durum en het slijmvlies van dit laatste in de middellijn, waarna het achterste deel van het palatum durum en van de vomer werden gereseceerd. De choanen en het cavum epipharyngeale worden op deze wijze ruim opengelegd. Deze transpalatinale methode is later door anderen o.a. GUSSENBAUER (1879) gemodificeerd.

KOCHER (1893) en PARTSCH (1898) scheidden de processus alveolaris en het palatum durum respectievelijk van beide bovenkaken en neusseptum, waarbij de laatste dit geheel als een valdeur naar beneden klapte en de eerste het palatum en de processus alveolaris nog mediaan spleet en beide delen uit elkaar trok. VON BERGMANN deed een osteoplastische resectie van de onderkaak, terwijl KROGIUS (1911) als praeliminare operatie mediane splijting van de onderkaak toepaste met losmaking van het palatum molle van het palatum durum. Een nog uitvoeriger operatie gaven VON HACKER (1906) en HOFMANN (1912) aan door middel van een pharyngotomia suprahyoidea transversa.

Transpalatinale benadering van de tumor wordt ook de laatste jaren nog bepleit en uitgevoerd (o.a. BROWN (1947), MARTIN (1954), TAPIA ACUÑA (1956), WILSON (1957), FRASER (1958), WAYOFF (1958) en JONGKEES (1959)). MARTIN en WILSON passen daarbij soms een fenestratie van het palatum durum toe om via deze blijvende opening tumorresten of recidieven gemakkelijk te kunnen behandelen. Het venster wordt dan door een obturator afgedekt.

Een nadeel bij deze transpalatinale operaties kan zijn het optreden van litteken retractorie in het palatum molle en de daardoor verminderde mobiliteit van het velum. Soms kan ook een blijvend defect in het palatum blijven bestaan. Door deze genoemde resttoestanden kunnen spraakstoornissen en slikbezwaren optreden.

Bij één patient van onze serie (H.M. no. 2) werd elders een transpalatinale operatie verricht (zie tabel V).

2. *Via de neus*

Reeds HIPPOCRATES voerde een praeliminaire operatie uit door mediane splijting van de weke delen van de neus. De normale neusgang werd door velen als te nauw en te onoverzichtelijk bevonden, waardoor in de vorige eeuw verschillende vormen van osteoplastische resectie van het benige en het weke-delen skelet van de neus werden toegepast, met zijdelings of naar boven of naar beneden klappen van de gereseceerde delen (o.a. LANGENBECK 1859, LAWRENCE 1862, CHASSAIGNAC 1862, OLLIER 1866, P. BRUNS 1872, KÖNIG 1888).

De rhinotomia para-lateronasalis met de snede in de nasolabiale plooï is het eerst door MOURE in 1902 toegepast en later o.a. door WEBER en ZANGE gemodificeerd. De eerste voegde de mediane splijting van de bovenlip er aan toe en de laatste een subciliaire huidsnede. Deze naar MOURE genoemde operatie, welke een fraaie, verhoudingsgewijs weinig mutilerende toegangsweg via de neus en bovenkaak biedt, heeft ook de laatste jaren nog veel aanhangers, o.a. REYNAUD (1950), SEZENEC & FLOTTES (1954), HANDOUSA (1954), TAPIA ACUÑA (1956), FRASER (1958), SEKULIC (1959) en ALBRECHT (1959).

Een patient van onze serie (H.M. no. 28) onderging een operatie volgens MOURE-WEBER.

3. *Via de bovenkaak of transmaxillaire weg*

In 1832 deed SYME in Edinburg als eerste een totale bovenkaak-resectie. In Frankrijk verrichtte FLAUBERT in 1840 als eerste deze operatie voor het verwijderen van een zeer groot fibro-angioma, gevolgd door MICHAUX (1848) in België en HEYFELDER (1857) in Duitsland. Deze enorm mutilerende ingreep vond echter veel tegenstanders.

LANGENBECK deed in 1861 als eerste een osteoplastische resectie van de bovenkaak met sparing van de processus alveolaris en processus palatinus. WEBER (1866) deed later een osteoplastische resectie van de gehele bovenkaak.

DENKER bepleitte in 1912 als praeliminaire operatie bij zeer grote tumoren de later naar hem genoemde transmaxillaire operatie. Deze operatie heeft zich sindsdien als één van de beste en veiligste bij de chirurgische behandeling van deze tumoren laten kennen en is dan ook in de loop der jaren door veel rhinologen uitgevoerd, o.a.

UCHERMANN (1912), BRÜGGEMANN (1924), FRIEDBERG (1940), BRUNNER (1942), HÄRKÖNEN & MALMIO (1948), REYNAUD (1950), LEMARIEY (1950), TAPIA ACUÑA (1956) en FRASER (1958).

De operatie volgens DENKER werd bij 7 patienten van onze serie toegepast (zie tabel V).

4. *Via de temporale weg*

In 1860 resecceerde LANGENBECK de jukboog voor het verwijderen van de retromaxillaire uitlopers en voerde daarmee als eerste deze vorm van operatie in. De latere en sterk verbeterde operatie van P. BRUNS (1894) met osteoplastische resectie van het os zygomaticum en de jukboog werd daarna door verschillende anderen uitgevoerd voor het verwijderen van tumoruitlopers in de retromaxillaire en temporale streek.

5. *Via de orbita*

Deze vorm van vóóroperatie, aangegeven door PALASCIANO (1857) en ROMPOLLA (1860), had zeer weinig navolging.

Het merendeel van deze praeliminare operaties waren grote, bloedige en mutilerende ingrepen, waaraan verschillende patienten tijdens of direct na de operatie meestal door bloedverlies of shock bezwaken zijn.

DELAVAN (1915) vond bij de 134 door hem uit de literatuur verzamelde gevallen bij radicale chirurgie een mortaliteit van 26 %, terwijl de meer conservatieve ingrepen via de natuurlijke toegangswegen een sterfte-cijfer van 5 % opleverden en de behandeling met electrolyse en galvanocaustiek geen enkel sterfgeval. KOBYLINSKI (1907) vermeldde bij de 261 door hem verzamelde patienten een mortaliteit van 17 %. Ondanks de radicaalheid van vele van deze operaties werden toch nog veel recidieven gezien. Vooral voor het huidige tijdperk met zijn moderne operatie hulpmiddelen, zoals antibiotica, bloedtransfusies en sterk verbeterde narcose-techniek, waren deze operaties zeer gevreesd en stelden hoge eisen aan de technische vaardigheid van chirurgen en rhinologen.

Een bezwaar, ook tegenwoordig nog aan de radicale operatie verbonden, meer dan aan conservatieve en radiotherapie, is het optreden van atrophische rhinitis met korstvorming in de vaak zeer grote operatieholten.

Onderbinding van de arteria carotis externa, voorafgaande aan de operatie, werd als middel tot verminderde bloeding het eerst door P. BRUNS (1894) aanbevolen. Het effect hiervan wordt door de verschillende auteurs zeer wisselend beoordeeld. BRUNNER, HÄRKÖNEN & MALMIO en LEMARIEY o.a. zagen geen vermindering van de bloeding. JACKSON (1904), FRIEDBERG, BROWN en MARTIN c.s. vonden het een uitstekend hulpmiddel. ALBRECHT en MÜLLER zagen goede resultaten bij onderbinding van de arteria maxillaris interna. Om bloeding tijdens de operatie tegen te gaan wordt de laatste tijd wel het gebruik van hypotensie aanbevolen (o.a. HUET 1953, AGOSTINI c.s. 1955, FRASER 1958). LEMARIEY (1950) spoot voor dit doel een sterke adrenaline oplossing bij de aanhechtingsplaats van de tumor in.

Bij de 7 patienten van onze serie, bij wie een operatie volgens DENKER werd verricht, vond deze operatie in 3 gevallen (H.M. nrs. 14, 16 en 18) onder lokaal anaesthesie plaats met onderbinding van de arteria carotis externa, vlak boven de afsplitsing van de arteria thyreoidea superior. Bij H.M. no. 14 werd vóór de operatie om beide genoemde arteriae een teugel aangelegd, welke tijdens het losmaken van de tumor werden aangetrokken. De bloeding was matig. Na de operatie trad echter een zeer hevige nabloeding op, welke noodzaakte beide arteriae te onderbinden. Bij de twee andere patienten werd aan de te opereren kant de arteria carotis externa direct vóór de operatie onderbonden. In beide gevallen trad tijdens de operatie een hevige bloeding op.

De operatie bij de 4 andere patienten (H.M. nrs. 21, 22, 25 en 26) geschiedde onder algemene narcose met intubage. Wegens het slechte resultaat bij de 3 voorafgaande keren werd van een arteria carotis externa onderbinding afgezien.

Een ander hulpmiddel, vroeger vaak bij de operatie toegepast, was de tracheotomie, waardoor o.a. door middel van tamponnade van de keelholte aspiratie kon worden voorkomen.

De hoge mortaliteit en het mutilerende effect van vele van bovengenoemde operaties hebben vele vroegere rhinologen doen zoeken naar een minder bloedige benadering en verwijdering van deze tumoren. Dit werd te meer in de hand gewerkt doordat steeds meer rhinologen tot de overtuiging geraakten, dat aan de tumor een zeker vermogen tot spontane involutie moest worden toegeschreven. Wan-

neer men er maar voor zorgde, zo was de mening, de tumorgroei binnen de perken te houden, dan kon deze spontane involutie tegen de volwassen leeftijd worden afgewacht. Zo bepleitte reeds BENSCH (1878) het *directe benaderen* van de tumor via de neus of de mond en werd hierin later gevolgd door vele anderen, zoals DOYEN (1897), HOPMANN (1898), HELLAT (1911), JACQUES (1911) en DENKER (1912). Vooral de door HOPMANN aangegeven wijze om de tumor via de mond met behulp van een velitractor te verwijderen vond veel navolging.

De tumor werd langs deze directe weg met allerlei instrumenten, zoals tangen, lissen, scherpe lepels, raspatoria en ligatuur verwijderd. Verschillende vernuftige apparaatjes zijn in de loop der tijd uitgedacht om de lisdraden via neus of mond om de tumor te brengen, zoals het buisje van BELLOCQ.

Twee van onze patienten (H.M. nrs. 17 en 27) zijn op deze directe wijze via de neus van hun tumor verlost, zonder dat recidieven optraden. In beide gevallen waren het betrekkelijk kleine tumoren met geringe uitlopers.

Andere middelen, die in de loop der jaren werden toegepast om de tumor te vernietigen of tot verdwijning te brengen, zijn:

1. *Etsende en scleroserende stoffen*, zoals Wiener pasta, pâté de Canquoin, Pregels jodiumoplossing, formaline, monochloorazijnzuur, gelatine en chroomzuur. Deze chemische caustica gaven slechts een oppervlakkige necrose en hebben zeer weinig toepassing gevonden. PENHA (1950) zag met brandnetels niet alleen de bloedingsneiging, maar ook de hele tumor verdwijnen.

2. *Galvanocaustiek*

Deze methode heeft vroeger meer aanhangers gehad. Met gloeiende lissen, messen en beitels werd de tumor bij sterk uiteenlopende stroomsterkten geattaqueerd. Een nadeel hierbij was de zeer grote warmte-ontwikkeling met als gevolg pijn en de mogelijkheid van hevige bloedingen.

Drie patienten van onze serie (H.M. nrs. 1, 2 en 3) zijn met een gloeiende lis behandeld.

3. *Electrolyse*

Deze behandelingswijze is het eerst door NELATON (1864) bij de

behandeling van deze tumoren toegepast. P. BRUNS (1872) introduceerde deze methode in Duitsland en LINCOLN in 1883 in de U.S.A. Sindsdien is de electrolyse gedurende een aantal decennia met veel succes toegepast. Vooral VOLTOLINI (1888), KUTTNER (1889) en RUPPRECHT (1907) hebben een uitgebreide studie aan deze methode gewijd en hebben de techniek en het bijbehorende instrumentarium sterk verbeterd.

Het voordeel van deze methode boven de galvanocaustiek is het bloedstelpend effect, de geringere warmte-ontwikkeling en de geleidelijke ontleding van het weefsel, waardoor minder kans op plaatselijke ontstekingen. Bezwaren bij deze behandelingswijze zijn echter de lange duur en het grote aantal zittingen. Dit komt omdat bij elke zitting slechts een klein deel van de tumor wordt bereikt en de afsterving van het weefsel langzaam optreedt. Uitvoering van deze techniek gebeurde zowel met een dubbelnaaldelectrode als met een unipolaire negatieve elektrode, waarbij de indifferente elektrode ergens aan het lichaam werd aangebracht.

De electrolyse werd bij onze serie patienten slechts in 2 gevallen toegepast (H.M. nrs. 1 en 2). (Zie tabel V).

4. *Electrocoagulatie*

Dit is een sneller werkende en daardoor meer doeltreffende methode dan de electrolyse en heeft deze laatste dan ook geheel in onbruik doen geraken. BENJAMINS (1934 en 1936) heeft de techniek er van uitvoerig beschreven en het gebruik van bipolaire naalden bepleit om de gevaarlijke dieptewerking, welke bij het gebruik van een unipolaire naaldelectrode kan optreden, te vermijden.

Deze behandelingsmethode, ontwikkeld in de twintiger jaren, heeft veel toepassing gevonden en wordt ook heden ten dage nog aanbevolen, speciaal voor het verwijderen van kleine recidieven en tumorresten, o.a. FIGI (1940), FRIEDBERG (1940), BRUNNER (1942), BROWN (1942), MARTIN C.S. (1948), FIGI & DAVIS (1950) en TAPIA ACUÑA (1956).

18 van onze patienten zijn met electrocoagulatie behandeld, veelal in combinatie met andere therapeutische ingrepen (zie tabel V). Aanvankelijk werd de unipolaire naald gebruikt, waarbij de indifferente elektrode in de nek werd aangebracht. Een gevaar bij deze methode is de moeilijk te schatten dieptewerking vooral bij hogere stroom-

sterkten, waardoor letsels aan omringende weefsels kunnen worden toegebracht. De mors subita, welke 2 dagen na een intensieve electrocoagulatie optrad bij patient H.M. no. 4, werd dan ook geweten aan beschadiging van de medulla oblongata. Om deze reden werd door BENJAMINS naar een veiliger methode gezocht en werd na enkele proeven overgegaan op de dubbelnaaldelectrode, zoals die bij electrolyse gebruikelijk was. Hierdoor werd de dieptewerking vermeden.

Bezwaren die aan al deze bovenvermelde locale behandelingsmethoden kleven zijn de volgende:

1. De plaatselijke necrose met ulceratie kan stank, resorptiekoorts en infectieverschijnselen van omliggende weefsels veroorzaken. Bij een aantal van onze patienten trad otitis media acuta op, meningeale prikkelingsverschijnselen en in twee gevallen zelfs meningitis purulenta.
2. Het gevaar voor bloedingen, hetzij tijdens de behandeling, hetzij daarna bij het losraken van de korsten.
3. Het teweegbrengen van slijmvlieslaesies in de omgeving, waardoor hinderlijke secundaire vergroeiingen ontstaan.
4. Het steeds in kleine brokjes wegnemen van de tumor kan groei-bevorderend werken.

B. RADIOTHERAPIE

Het gebruik van deze behandelingsmethode bij het fibro-angioma nasopharyngeale dateert sinds \pm 1915 en haar eerste voorvechters waren MARSCHIK (1914), DELAVAN (1915), KRECKE (1916), LEDERMANN & KUZNITZKY (1918). Van NEW & FIGI (1925) is de eerste grote serie met radiotherapie behandelde patienten afkomstig. Zij pasten alleen radiumbestraling toe bij 23 van hun 32 patienten, van wie er 15 geheel genazen.

Aangezien er ten tijde van de invoering van deze therapie nog om hierboven reeds aangegeven redenen vele bezwaren bestonden tegen de radicale chirurgie, is het begrijpelijk, dat vele rhinologen tot deze behandelingswijze overgingen. Verschillende vroegere auteurs (o.a. BORCHERS 1926, SCHEMPF 1928 en JUNG 1929) waren in die begintijd zelfs van mening, dat dit in de toekomst de meest verkieselijke behandelingsmethode zou worden en de chirurgie geheel naar de achtergrond zou dringen.

Het is daarom interessant na te gaan, hoe na de serie van NEW & FIGI de volgende patienten van de Mayo clinic werden behandeld. Het blijkt, dat men aldaar meer en meer er toe overging de radium-behandeling met electrocoagulatie te combineren, soms via een Caldwell-Luc operatie (FIGI 1940, FIGI & DAVIS 1950).

Vele latere publicaties vermelden eveneens als de meest ideale behandelingswijze een combinatie van bestraling en chirurgie, hetzij in de vorm van electrocoagulatie, hetzij radicaal. De bestraling werd daarbij dan meestal als vóórbestraling gegeven (o.a. AUBIN, BRUNNER, BROWN, HUBBARD, FRASER, JONGKEES en DELARUE c.s.). Slechts enkelen pasten alleen bestraling toe, zoals KOCH & EIGLER (1937 en 1943), die 13 patienten met een gecombineerde röntgen- en radiumbestraling behandelden, ALLAN (1934) en ERICH (1955).

De reactie van de tumor op de bestraling wordt door de verschillende auteurs zeer wisselend opgegeven. DENKER (1921), SEBILEAU (1923) en HANDOUSA (1954) hebben vrijwel geen resultaat gezien, terwijl NEW & FIGI en KOCH & EIGLER totale genezing zagen. De meeste auteurs echter vermelden, dat de tumor wel in omvang afneemt en minder bloedrijk wordt, zonder echter geheel te verdwijnen, waardoor chirurgische nabehandeling noodzakelijk blijft.

De vraag is gesteld: hoe moet men hier de werking van de radiotherapie verklaren? Benigne tumoren in het algemeen zijn weinig radiosensibel en zuivere fibromen vrijwel in het geheel niet. Van haemangiomateuze gezwellen is bekend, dat zij practisch alle stralen-gevoelig zijn.

Nu bestaat deze tumor zowel uit vasculair als fibreus weefsel en het is daarom voor de hand liggend, dat de meeste auteurs van mening zijn, dat het de vasculaire component is, waar de stralen op inwerken (LEDERMANN & KUZNITZKY 1918, FRIEDBERG 1940, MUNSON 1941, MARTIN c.s. 1948, HUBBARD 1958, BOUCHE 1961). Het endotheel wordt door de bestraling beschadigd, waardoor de vaten thromboseren en oblitereren met als gevolg degeneratieve veranderingen en infarcering met fibrosering van het omgevende stroma. De angiomateuze component neemt sterk af en de fibromateuze relatief toe. De bestraling heeft van dit oogpunt uit bekeken alleen zin bij bloedvaatrijke jonge gezwellen en dan speciaal in de vorm van vóórbestraling.

Volgens anderen o.a. SCHEMPP (1928) en MUSTAKALLIO (1931)

grijpen de stralen voornamelijk aan op de nesten met jonge onrijpe bindweefselcellen.

In de paar gevallen (H.M. nrs. 5, 6, 16 en 28), waarbij wij weefsel van vóór en na de bestraling tot onze beschikking hadden, namen wij thrombusvorming, vasculitis en obliteratie waar met hyaline degeneratie en necrose in het omringende stroma. Verder viel op, dat de bloedvaten in aantal waren afgenomen, maar dat het kaliber der vaten was toegenomen en dat het bindweefsel collageenrijker was geworden.

Aangezien de histologische bouw van de tumor sterk varieert, ook bij één en dezelfde patient, valt het zeer moeilijk een bepaalde haarddosis als de meest efficiënte aan te geven, want alleen naar omvang en uitbreiding van de tumor is deze niet te berekenen. Dit zal dan ook wel de voornaamste reden zijn, dat de resultaten van deze therapie zo uiteenlopen. Zo bepleitten MARTIN c.s. een haarddosis bij oppervlaktebestraling van 1000-1500 r, en bij een endorale bestraling van 2000-2500 r. AUBIN als vóórbestraling een haarddosis van 3500 r en HÄRKÖNEN & MALMIO en JONGKEES van ± 1500 r, terwijl KOCH & EIGLER voor hun totale bestraling in het algemeen veel hogere doses gebruikten.

De verschillende vormen, waarin de stralen kunnen worden toegediend, zijn:

1. *Röntgenbestraling*

Deze wordt speciaal toegepast bij zeer uitgebreide en omvangrijke tumoren met uitlopers in moeilijk te bereiken gebieden, zoals orbita en fossa pterygopalatina; verder als vóórbestraling bij snel bloedende tumoren en bij een slechte algemene toestand als operatie is gecontra-indiceerd. Deze methode in handen van een goede radiotherapeut met de tegenwoordig tot zijn beschikking staande moderne apparatuur heeft veel van zijn vroegere gevaren, zoals groeibelemming der botten, beennecrose en osteomyelitis en hypofyse beschadiging, verloren.

2. *Radiumbestraling*

Hetzij met behulp van containers in de vorm van contactbestraling hetzij met radium geladen stalen of gouden naalden, welke inter-

stietueel worden ingebracht. Bij de eerste methode zijn dikwijls moeilijkheden bij het aanbrengen in de neuskeelholte en bestaat kans op contactulcera en beschadiging van omliggende gezonde weefsels. Het spieken, dat veel meer is toegepast (ALLAN, FIGI, KOCH, BRUNNER, MARTIN C.S., HÄRKÖNEN & MALMIO, FIGI & DAVIS), heeft als bezwaren, dat de naalden uit wekere tumorgedeelten los geraken en dat er bloedingen kunnen optreden bij het inbrengen en uithalen van de naalden. Deze methode wordt in het algemeen aanbevolen bij kleine, tot de neus en neuskeelholte beperkte tumoren, die hiervoor beter toegankelijk zijn en bij kleine recidieven en tumorresten, zowel in de vorm van vóórbestraling als totale bestraling.

3. *Radonseeds*

Dit zijn met radio-actief gas gevulde kleine capsules, meestal 1 m. curie sterk. Binnen de 24 uur is de dosis tot op de helft verminderd en na een aantal dagen (± 30) tot nul gereduceerd. Deze methode wordt vrijwel uitsluitend in Amerika toegepast (o.a. NEW & FIGI 1925, FRIEDBERG 1940, ERICH 1955).

Deze radonseeds worden op 1-1 $\frac{1}{2}$ cm van elkaar met een speciaal instrument in de tumor aangebracht, waarbij de behandeling na een bepaalde tijd (6 weken-3 maanden) al naar behoefte kan worden herhaald. Het voordeel hiervan boven het spieken is, dat deze capsules niet meer behoeven te worden verwijderd, waardoor minder kans op bloedingen en dat via röntgenologische controle de schrompeling van de tumor is te vervolgen.

Bij 12 patienten van onze serie werd radiotherapie toegepast, bij 1 patient (H.M. no. 8) zowel röntgen- als radiumbestraling, bij de overigen alleen röntgenbestraling. Steeds werd de bestraling in combinatie met andere therapeutische ingrepen uitgevoerd (zie tabel V). 5 Patienten ondergingen een vóórbestraling (H.M. nrs. 6, 16, 19, 23 en 28) met een achteraf berekende haarddosis van respectievelijk 1250 r, 800 r, 4000 r, 3000 r en 3000 r. Bij patient H.M. no. 6 trad geen reactie op en bij H.M. no. 16 verminderde de bloedingsneiging wel, maar trad een recidief op. Bij de overige 3 patienten werd een bevredigend resultaat verkregen in de vorm van verminderde omvang van de tumor en afgenomen bloedingsneiging.

Patient H.M. no. 5 werd eerst bestraald met een achteraf be-

rekende haarddos is van 2400 r. Er traden geen bloedingen meer op, maar na één jaar was er een recidief. De overige 6 patienten (H.M. nrs. 2, 3, 8, 21, 22 en 25) kregen een röntgenbestraling om uiteenlopende redenen, t.w. het optreden van grote recidieven, moeilijk bereikbare uitlopers in orbita en wang en voor na de operatie achtergebleven tumorresten. De achteraf berekende haarddoses bedroegen respectievelijk 8600 r in 3 zittingen, 4300 r, 12340 r in 2 zittingen, 2300 r, 2200 r en 1750 r. Goede resultaten werden gezien bij de patienten H.M. nrs. 2, 3 en 22, bij wie de tumor in 1-2 jaar tijds verdween, terwijl bij H.M. nrs. 8 en 21 geen enkel resultaat werd geboekt. Bij H.M. no. 25 werd het recidief direct na de bestraling met electrocoagulatie verwijderd.

C. HORMONALE THERAPIE

Het ligt voor de hand, dat door het bij voorkeur voorkomen van deze tumor bij mannelijke pubers en het afnemen van de groeipotentie tegen het bereiken van de volwassen leeftijd, velen hebben gezocht naar een hormonale factor in de pathogenese van deze tumor en dat men ook getracht heeft de tumor met hormonen te genezen.

De eerste mededelingen in de literatuur over hormoon toediening zijn afkomstig van BENJAMINS (1939) en BOEDTS (1940). Deze laatste behandelde naar aanleiding van de mededeling van BENJAMINS over het averechtse succes met mannelijke hormonen bij één van onze patienten (H.M. no. 14), een jonge man met menformon (3 x per week 10.000 i.e.). Er werd een lichte groeivermeerdering waargenomen, waarna werd overgeschakeld op progesteron. Reeds na de 2e injectie daarvan nam de tumor sterk in omvang toe.

Toediening van hormonen is voornamelijk in de Amerikaanse landen en in Frankrijk toegepast, vrijwel altijd in combinatie met andere therapeutische middelen. Vooral MARTIN, EHRLICH & ABELS (1948), SCHIFF (1959), BURGEAT (1955), REYNAUD (1955), AUBIN (1956) en DELARUE c.s. (1956) hebben veel studie van de klinische en pathologisch-anatomische verschijnselen hierbij gemaakt.

Onder meer op grond van hun bevinding dat de helft van hun patienten onderontwikkelde secundaire geslachtskenmerken hadden, gaf MARTIN c.s. bij 11 patienten testosteron propionaat en methyltestosteron. Ofschoon zij geen definitieve teruggang zagen bij hormoon therapie alleen, was toch hun indruk, dat de bloedingen ver-

minderden en dat voorts in combinatie met röntgen en radium kleinere doses hiervan nodig waren om de tumor in bedwang te houden dan zonder hormoontoediening.

Geen enkel succes met testosteron behandeling alleen zagen REYNAUD, AUBIN en SCHIFF. KERWIN (1951), die één patient met testosteron en radiotherapie behandelde, nam een gedeeltelijke afname in de tumoromvang waar. Als mannelijke hormonen worden meestal testosteron propionaat of testosteron acetaat gebruikt in een dosis van 25 of 40 mgr, 1 à 2 x per week, gedurende 1 à 2 maanden.

SCHIFF daarentegen behandelde met succes 2 patienten met een vrouwelijk hormoon, nl. stilboestrol, 3 dd. 5 mgr gedurende een maand, waarbij de tumor in één geval zelfs geheel verdween. Hij was namelijk van mening, dat, als de tumor uitsluitend bij mannen voorkomt, verandering in de onderlinge hypofyse - gonaden - bijnierschorsverhouding, welke optreedt door de man meer vrouwelijk te maken, de involutie van de tumor zou kunnen teweegbrengen. CRESCENTI (1953) gaf in één geval met succes desoxycorticosteron acetaat. THALMANN (1961) bereikte een goed resultaat met een combinatie van radiotherapie, mannelijke geslachtshormonen en cortison, dit laatste intratumoraal.

Zoals de verschillende klinische bevindingen uiteenlopen, is dat ook het geval bij de pathologisch-anatomische waarnemingen. DELARUE c.s. vond met testosteron een meer uitgebreide fibrinoïde necrose en myxomateuze en hyaline degeneratie dan bij onbehandelde gevallen. SCHIFF zag met oestrogene stoffen een rijping van het tumorweefsel optreden. Het stroma was collageenrijker geworden en het aantal bloedvaten verminderd, bij een toename echter van het kaliber der vaten. KERWIN vond bij zijn ene patient daarentegen, dat de vaten juist kleiner waren geworden. CRESCENTI nam een uitgebreide panvasculitis waar met thrombusvorming en obliteratie. REYNAUD zag geen enkele histologische verandering.

Eén patient (H.M. no. 14) van onze serie kreeg gedurende 6 weken 2 x per week 5 mgr neohombreol. Het resultaat was een enorme toename in omvang, welke een radicale operatie noodzakelijk maakte.

Er kan dus worden gesteld, dat hormoontoediening in combinatie met andere therapeutische ingrepen zijn verdiensten kan hebben om de bloedingsneiging en de omvang van de tumor te reduceren, maar dat genezing met hormonen alleen nog niet mag worden verwacht.

Daarvoor berust het geheel nog te veel op hypothetische gronden en bevindt het zich nog te veel in het experimentele stadium.

D. RESULTATEN VAN DE BEHANDELING BIJ ONZE 28 PATIENTEN

Hoewel ons aantal patienten niet zo groot is, blijkt hieruit toch duidelijk hoe sterk het ziektebeeld kan verschillen. Er zijn minder ernstige gevallen, die met betrekkelijk eenvoudige therapeutische ingrepen als de koude lis konden worden geholpen, naast zeer ernstige gevallen, waarbij een omvangrijke, in alle richtingen uitgegroeide tumor een ingrijpende therapie noodzakelijk maakte. In het tijdsbestek van 50 jaar, waarin dit aantal patienten is verzameld, zijn alle mogelijke vormen van therapie toegepast.

Om een goed inzicht te krijgen in de uiteindelijk bij de behandeling verkregen resultaten, zoals die in tabel V staan weergegeven, was een na-onderzoek noodzakelijk. 3 Patienten van de serie van 28 waren indertijd vóór of tijdens de behandeling overleden. Van de overige 25 patienten is nog één onder behandeling en staan 5 nog onder regelmatige controle. Bij nadere informatie, o.a. bij de Burgerlijke Stand, bleken van de resterende 19 patienten er 2 te zijn gemigreerd en 4 te zijn overleden. Van één patient kon het tegenwoordige adres niet worden achterhaald. Van de resterende 12 patienten werden 7 voor na-onderzoek opgeroepen. De 5 overigen hadden bij de laatste controle óf de volwassen leeftijd óf de vijfjaars genezing bereikt.

Van onze serie van 28 patienten werden er 2 niet in de keel-, neus- en oorheelkundige kliniek te Groningen behandeld. Eén van deze patienten (H.M. no. 15) overleed namelijk direct na binnenkomst. De doodsoorzaak werd hier gevormd door een ernstige meningitis purulenta als complicatie bij een al of niet door drukusuur ontstaan gat in de schedelbasis. De andere patient (H.M. no. 9), die zich indertijd aan een behandeling onttrok, bleek bij ons na-onderzoek verschillende keren elders een behandeling te hebben ondergaan en wel steeds endonasaal. Gegevens hierover konden wij niet achterhalen. Patient kon nu als genezen worden beschouwd en uitgezonderd wat littekenvorming waren er geen afwijkingen aan de neus of neuskeelholte te zien.

Tabel V. Behandelingswijze en resultaten bij 28 patienten met fibro-angioma nasopharyngeale.

H.M.	Toegepaste behandelingswijze							Resultaten
	Galvano-caustiek	Electrolyse	Electro-coagulatie	Hormoon	Röntgen	Radium	Operatie	
1	+	+						genezen
2	+	+			+		transpalatinaal	onbekend
3	+		+		+			ozaena
4			+					overleden
5			+		+			genezen
6			+		+			overleden
7			+					genezen
8			+		+	+		onbekend
9							elders endonasaal behandeld	genezen
10			+					atrophische rhinitis
11			+					genezen
12			+					genezen
13			+					atrophische rhinitis
14			+	+			Denker	genezen
15							niet behandeld	overleden
16			+		+		Denker	atrophische rhinitis
17							koude lis	genezen
18							Denker	dislocatio bulbi + kaakfistel
19			+		+			atrophische rhinitis
20			+					genezen
21			+		+		Denker	atrophische rhinitis
22					+		Denker	genezen
23			+		+			genezen
24			+				Sinus sphenoidalis operatie	nog tumorrest
25			+		+		Denker	genezen
26							Denker	nog kleine tumorrest
27							koude lis	genezen
28					+		Moure-Weber	nog onder behandeling
totaal	3	2	18	1	12	1		

De resultaten bij de overige 26 patienten zijn als volgt te rubriceren:

genezen zonder restverschijnselen	12 patienten
genezen met restverschijnselen	7 patienten
overleden tijdens de behandeling	2 patienten
kleine tumorrest	2 patienten
nog onder behandeling	1 patient
onbekend	2 patienten

Bij 6 van bovengenoemde 7 patienten bestonden de restverschijnselen uit atrophische rhinitis met korstvorming in neus en neuskeelholte. De 7e patient (H.M. no. 18) had als resttoestand na de DENKER operatie een fistel in de slijmvlies-omslagplooï overgehouden en een dislocatie van de bulbus oculi. Van de 2 overleden patienten is er één (H.M. no. 6) overleden tengevolge van een meningitis purulenta, als complicatie bij een multiple doorgroei van de tumor in de schedelholte. Bij de andere patient (H.M. no. 4) werd geen obductie verricht, maar vermoedelijk werd hier de doodsoorzaak gevormd door beschadiging van de medulla oblongata, ontstaan bij de unipolaire electrocoagulatie. De 2 patienten met een kleine rustige tumorrest staan onder regelmatige controle, maar hebben geen enkele klacht. Over de 2 patienten (H.M. nrs. 2 en 8) voor wie het resultaat van de behandeling als onbekend staat opgegeven, kan nog het volgende worden gezegd. Beide patienten hadden een omvangrijke tumor met uitlopers in neus, fossa pterygopalatina, orbita en sinus sphenoidalis. Op de röntgenfoto's was bij beide patienten een arrosie van de sella turcica te zien, terwijl bovendien nog bij patient H.M. no. 8 de achterwand van de sinus sphenoidalis gedeeltelijk was verdwenen. Bij patient H.M. no. 2 was na de laatste behandeling nog een kleine tumorrest in de neus aanwezig, bij de andere was bij de laatste controle, een jaar na de laatste behandeling, geen tumorweefsel meer te zien. Bij het nader onderzoek bleken beide patienten respectievelijk 3 maanden en 3½ jaar na de laatste behandeling te zijn overleden. De doodsoorzaak konden wij niet achterhalen. Gezien de reeds bestaande aantasting van de schedelbasis bestaat echter bij beide patienten de mogelijkheid, dat zij uiteindelijk aan doorgroei van een tumorrest in de schedelholte zijn overleden.

Uit bovenstaande kan men opmaken, dat er niet één bepaalde vorm en wijze van therapie bestaat, waarvan men kan zeggen, dat deze het meest waardevol is. Elk geval op zich steit zijn bepaalde problemen en eisen en bij elke patient zal men opnieuw zorgvuldig een therapeutisch programma dienen op te stellen. De resultaten zullen afhankelijk zijn van de juiste combinatie van de verschillende therapeutische mogelijkheden.

In het kort zou men de volgende richtlijnen kunnen aangeven. Bij uitgebreide, bloedvaatrijke tumoren met uitlopers in allerlei richtingen zal een voorbereidende röntgenbestraling veelal verkieselijk zijn, gevolgd door een radicale operatie. Hierbij kan men al naar de voornaamste plaats van localisatie een keus maken uit de rhinotomia infralabialis van DENKER, de rhinotomia paralateronasalis van MOURE-WEBER of de transpalatinale operatie volgens WILSON. Kleinere, voornamelijk tot de neuskeelholte beperkte tumoren kunnen langs de natuurlijke weg worden verwijderd, waarbij de bloedvaatrijke eerst kunnen worden vóórbestraald. Kleine recidieven en tumorresten lenen zich goed voor electrocoagulatie en radiumbestraling.

Hoofdstuk V

KORTE BESCHRIJVING VAN DE 28 PATIENTEN MET EEN FIBRO-ANGIOMA NASOPHARYNGEALE

1. ♂ 16 jaar. P.k. 2113. H.M. 102.

Bezocht voor het eerst de polikliniek op 5.1.1911. Patient had sinds een paar jaar klachten over neusverstopping beiderzijds. Soms ook spontane neusbloedingen.

Er werd een grote tumor gevonden, welke vrijwel de gehele neuskeelholte opvulde, de beide choanen afsloot en zich met een dunne uitloper in de rechter neushelft voortzette.

Patient werd van 15.2.'11-18.5.'11 in 8 verschillende zittingen behandeld. Eerst met de galvanocaustische lis, waarbij flinke stukken tumor werden verwijderd en daarna de tumorrest met behulp van electrolyse. Op 18.5.'11 was geen tumorweefsel meer te zien. Hierna is patient niet meer voor controle teruggekomen. Bij het na-onderzoek bleek hij sindsdien geen klachten meer te hebben gehad en toonden de neus en neuskeelholte geen afwijkingen.

2. ♂ 16 jaar. H.M. 1259.

Werd voor het eerst in de kliniek opgenomen op 19.10.1920. Voor 2½ jaar waren zijn klachten begonnen met toenemende neusverstopping beiderzijds. Gedurende deze tijd werd patient elders behandeld. Aanvankelijk met de galvanocaustische lis en electrolyse, maar later, toen de tumor groter werd en de visus van het linker oog verminderde, werd de tumor langs transpalatinale weg verwijderd. Kort na deze ingreep werd patient blind aan het linker oog. De tumor recideerde snel.

Bij onderzoek werd een zeer uitgebreide gladde grijze tumormassa gevonden, die de neuskeelholte geheel opvulde, het palatum molle naar beneden drukte en zich in beide neusholten voortzette, daarbij de rechter geheel opvullend. Op de röntgenfoto's was de sinus sphenoidalis gesluierd en sterk uitgezet en leek het grootste deel van de bodem van de sella turcica gearrodeerd. Bovendien had de tumor een uitloper in de linker fossa pterygo-palatina en van hieruit via de infratemporale goot een uitloper in de weke delen van de linker wangstreek onder de jukboog, welke een asymmetrie van het gelaat veroorzaakte. Verder bestond er een linkszijdige opticusatrofie.

Van 23.10.'20 - 6.11.'20 werden in 8 zittingen grote stukken tumor uit de neus verwijderd door middel van de galvanocaustische lis en electrolyse. Wegens de uitgebreidheid van de tumor werd patient voor radiotherapeutische behandeling naar het Antoni van Leeuwenhoekhuis verwezen, waar hij van 24.11.'20-17.1.'21 en van 15.2.'21-10.3.'21 röntgenbestraling kreeg, beide keren met een achteraf berekende haarddosis van 3400 r.

De tumor werd daarna snel kleiner. Op 4.9.'22, 1½ jaar na de laatste bestraling, bleek de zwelling in de linker wangstreek verdwenen, terwijl in de neus geen tumor meer was te zien en de tumor in de neuskeelholte veel kleiner was geworden. Deze tumorrest werd van 16.10.'22 - 20.10.'22 nabestraald met een achteraf berekende haarddosis van 1800 r. Daarna werd de tumorrest nog van 11.1.'23 - 10.9.'23 in 8 verschillende zittingen behandeld met electrolyse en de galvanocaustische lis. Op 10.9.'23 was er, behalve nog een kleine rest op de mediale wand van de linker choane, geen tumorweefsel meer te zien.

Hierna is patient niet meer voor controle teruggeweest. Bij navraag bleek hij thuis op 10.1.1924 te zijn overleden.

3. ♂ 14 jaar. P.k. 5903. H.M. 2292. T. 2707.

Bezocht voor het eerst de polikliniek op 7.9.1926. Patient had sinds een half jaar klachten over neusverstopping met frequente neusuitvloed, vooral links.

In de linker neushelft en in de linker helft van de neuskeelholte werd een grijze tumor gevonden, die de choane geheel afsloot. De tumor leek van de linker laterale choanaalrand uit te gaan, zat aan het achtereinde van de concha inferior vast en was in de ethmoidstreek gegroeid. Op de röntgenfoto's waren de linker bijholten gesluierd.

Van 22.9.'26 - 17.1.'28 werd patient in 14 verschillende zittingen met electrocoagulatie behandeld, waarbij tevens éénmaal met de galvanocaustische lis een flink stuk tumor werd verwijderd. Nadat de tumor aanvankelijk vrijwel geheel verdwenen was, trad een recidief op. Voorts ontstond een langzamerhand toenemende zwelling van de linker wang. Van 17.1.'28 - 1.11.'28 had patient zich van verdere behandeling onttrokken en zich toevertrouwd aan de zorgen van een kwakzalver. De tumor was nu veel groter geworden.

Patient werd van 7.11.'28 - 17.11.'28 en van 5.2.'29 - 16.2.'29 bestraald. De achteraf berekende haarddosis bedroeg resp. 2200 r en 2100 r. De tumor nam langzaam in omvang af en één jaar na de laatste bestraling was de zwelling van de wang verdwenen en de neus weer ruim doorgankelijk. Er bleef echter nog steeds een kleine tumorrest lateraal achter in de linker neushelft aanwezig, welke 5 jaar later spontaan bleek te zijn verdwenen. Er trad geen recidief meer op. Wel bleef patient last houden van een ozaena.

Eind 1951 bleek zich een uitgebreid carcinoma planocellulare van de linker laterale neuswand en de linker sinus maxillaris te hebben ontwikkeld, waarvoor patient een linkszijdige bovenkaakresectie volgens **Moure-Holmgren** onderging

4. ♂ 16 jaar. P.k. 6862. T.3035.

Bezocht voor het eerst de polikliniek op 21.12.1926. Hij had sinds 2 maanden klachten over linkszijdige neusverstopping. Er was in die tijd éénmaal een spontane neusbloeding opgetreden.

In de neuskeelholte was een rose, gladde tumor aanwezig, die de linker choane geheel afsloot en in het achterste deel van de linker neushelft was gegroeid. De tumor bloedde zeer gemakkelijk bij aanraken.

Van 24.1.'27 - 21.10.'27 onderging patient in 5 verschillende zittingen een electrocoagulatie van de tumor. De tumor groeide steeds weer aan.

Na de vijfde behandeling, die zeer intensief was, kreeg patient sterke nekpijn en hoge koorts. 2 Dagen later trad een mors subita op. Er werd geen autopsie verricht.

5. ♂ 17 jaar. P.k. 22598. T. 8235, 10154.

Werd op 2.4.1932 voor het eerst op de polikliniek gezien met sinds één week bestaande hevige neusbloedingen. Reeds 2 jaar had patient lasten van neusverstopping. Een half jaar na het begin der klachten traden eveneens flinke neusbloedingen op. Hij kwam toen onder behandeling van een keel-, neus- en oorarts, die achter in de linker neushelft een grote tumor vond. Van 16.2.'31 - 20.2.'31 en van 4.5.'31 - 9.5.'31 kreeg patient een röntgenbestraling met een achteraf berekende haarddosis van 2400 r. Daarna had hij geen lasten meer van neusbloedingen tot één week voor de opname.

Er werd een grote gladde tumor gevonden, die uitging van de voorwand van de sinus sphenoidalis, zich in de linker neushelft en in de linker ethmoidstreek uitbreidde en de linker choane vrijwel geheel afsloot.

Van 2.4.'32 - 12.5.'34 werd patient in 13 verschillende zittingen met electrocoagulatie behandeld.

Medio 1934 was nog een kleine tumorrest bij de linker choane aanwezig, welke langzamerhand spontaan verdween. Sinds medio 1936 was geen tumor meer te zien. De laatste controle was in oktober 1942.

6. ♂ 13 jaar. P.k. 27739. T. 12531. S. 3632.

Bezocht voor het eerst de polikliniek op 31.10.1933. De klachten bestonden uit: neusverstopping, hoofdpijn, snurken en slapen met open mond.

Er werd een zeer grote tumor in de neuskeelholte gevonden, die de rechter choane afsloot, zich als een polypeuze zwelling in de rechter neushelft voortzette en het neusseptum geheel naar links verplaatste. Op de röntgenfoto's bleek de rechter kaakholte gesluierd.

De tumor werd eerst met röntgen bestraald van 7.11.'33-18.11.'33 met een achteraf berekende haarddosis van 1250 r. De tumor werd niet kleiner. Van 10.1.'34-14.5.'34 werd in 5 verschillende zittingen electrocoagulatie toegepast. Daarmee werden grote stukken tumor uit de rechter neushelft verwijderd. 2 Dagen na de laatste behandeling kreeg patient meningitis verschijnselen. In de loop van de volgende 4 weken leed hij aan een ernstige pneumococcale meningitis en er ontwikkelde zich een langzaam toenemende protrusio bulbi rechts met lidoedeem. Eénmaal trad een aanval van Jackson'se epilepsie op. Op 14.6.'34 overleed patient.

Bij de obductie werd een zeer grote knobbelige tumor gevonden met vele uitlopers. De tumor ging uit van de onderwand van de proc. basilaris van het achterhoofdsbeen, vulde de sinus sphenoidalis en beide neushelften van achteren geheel op. Er bestonden uitlopers naar de rechter fossa pterygo-palatina en via de fissura orbitalis inferior naar de rechter orbita. De tumor had op twee plaatsen de schedelbasis doorboord, n.l. nasaal van de sella turcica in de lamina cribrosa en boven de fossa pterygo-palatina in de ala magna van het sphenoid even lateraal van de fissura orbitalis superior en voor het foramen rotundum. Het septum was geheel verdwenen, de rechter sinus maxillaris was geheel door de tumor ingedrukt en links bestond er een etterige sinusitis maxillaris.

Er bleek een uitgebreide meningitis purulenta te bestaan met in de rechter frontaalkwab, beantwoordend aan het defect in de lamina cribrosa, een pruimgroot absces.

7. ♂ 14 jaar. P.k. 28864.

Bezocht voor het eerst de polikliniek op 7.3.1934. Patient had sinds een half jaar klachten over toenemende neusverstopping rechts.

Er werd in de neuskeelholte rondom een diffuus adenoid een rode tumor gevonden, welke zich tot halverwege in de rechter neushelft voortzette, de rechter choane geheel afsloot en een duidelijke uitloper had naar de rechter ethmoidstreek. Op de foto's bleken alle bijholten normaal.

Patient werd van 9.3.'34-15.2.'41 in 18 verschillende zittingen met electrocoagulatie behandeld. Van 16.4.'35 af was de neus ruim doorgankelijk en had patient geen klachten meer. Wel bestonden er tot 15.2.'41 nog kleine tumorresten in de rechter helft van de neuskeelholte, welke drie-maal in lichte mate recidiveerden. Nadien is geen tumorweefsel meer gezien. Laatste controle in 1951.

8. ♂ 13 jaar. H.M. 893. T. 13545.

Werd op 27.6.1934 voor het eerst op de polikliniek gezien. Sinds 10 maanden bestonden klachten over neusverstopping.

Er werd een grote, rose tot grijsachtige, gladronde, deels knobbelige tumor gevonden, die de neuskeelholte geheel opvulde, het palatum molle naar beneden drukte en zich in beide neushelften uitbreidde. Op de röntgenfoto's bleken de linker ethmoidstreek en de sinus sphenoidalis gesluiërd.

De behandeling bestond van 30.6.'34-6.3.'35 uit electrocoagulatie in 7 verschillende zittingen. Na de laatste coagulatie beurt was nog slechts in de linker neushelft wat tumorweefsel te zien. Een jaar later bestond er een groot recidief. Dit werd met radiumnaalden gespiekt (7,3 mgr gedurende 72 uur). De tumor reageerde practisch niet en patient kreeg daarna van 14.5.'36-25.6.'40 in 28 verschillende zittingen een diathermische behandeling. Hierna waren in de linker choane, op de voorwand van de sinus sphenoidalis en bij de linker tubawal nog kleine tumorresten aanwezig.

Er ontwikkelde zich echter een protrusio bulbi links met een bewegingsbeperking van de oogbol naar lateraal en gestuwde conjunctivale vaten. Op de röntgenfoto's was nog een sluiering van de linker ethmoidstreek en de sinus sphenoidalis te zien, terwijl de bodem van de sella turcica was gearrodeerd. Bovendien nam de tumorrest in de linker choane weer in omvang toe. Van 4.10.'40-23.11.'40 kreeg patient een röntgenbestraling met een achteraf berekende haarddosis van 7740 r. Medio 1941 was geen tumorweefsel meer in de neus en neuskeelholte te zien. De protrusio bulbi en de bewegingsbeperking namen echter steeds toe. Op de röntgenfoto's van 9.2.'42 was nu een duidelijk defect van het achterste deel van de bodem van de sella turcica bij de proc. clinoideus posterior te zien, terwijl tevens een defect bestond in de achterwand van de sinus sphenoidalis.

Van 11.2.'42-28.3.'42 werd patient nogmaals bestraald met een achteraf berekende haarddosis van 4600 r. Bij de laatste controle op 11.1.'43 bleek de protrusio nagenoeg verdwenen, maar de strabismus convergens was nog aanwezig. Er was een lichte atrophische rhinitis ontstaan. Hierna is patient niet meer voor controle teruggeweest.

Bij navraag bleek patient op 16.6.1945 thuis te zijn overleden.

9. ♂ 13 jaar. P.k. 22610. H.M. 907. T. 13774, 13843.

Kwam op 22.8.1934 op de polikliniek wegens klachten over een sinds een jaar bestaande neusverstopping.

Er werd in de neuskeelholte een grote, bij palpatie elastisch aanvoelende tumor gevonden, welke de linker choane geheel afsloot en zich met een uitloper in de linker neushelft voortzette. Op de foto's bleken de bijholten normaal. Na een proefexcisie trad een profuse bloeding op. Patient heeft zich echter aan een behandeling onttrokken.

Bij het na-onderzoek bleek patient verschillende keren elders behandeld te zijn. Gegevens hierover konden wij niet achterhalen. Er werd steeds endonasaal geopereerd. Tot 1944 had hij regelmatig last van neusbloedingen; daarna heeft hij nooit meer klachten gehad. Er werd nu in de linker neushelft een verlittekende concha inferior aangetroffen en een vernauwde choane met littekenweefsel bij de concha superior en de concha media. Voorts een sterke septumdeviatie naar rechts en een afgeplatte linker tubawal. Op het dak van de nasopharynx bevond zich wat granulatieweefsel.

10. ♂ 13 jaar. P.k. 30417. H.M. 921. T. 13746, 13785, 13893.

Bezocht voor het eerst de polikliniek op 27.8.1934. Patient had sinds 1½ jaar lasten van neusverstopping rechts met frequente uitvloed.

Er werd in de neuskeelholte een flinke, bij aanraken gemakkelijk bloedende tumor gevonden, welke zich in de rechter neushelft uitbreidde en een uitloper had naar de rechter ethmoidstreek.

Van 22.9.'34-7.5.'35 werd patient in 14 verschillende zittingen behandeld met electrocoagulatie. De tumor nam geleidelijk in omvang af en sinds medio 1935 was geen tumorweefsel meer te zien. Patient kwam tot eind 1943 regelmatig voor controle terug en had, behalve een hinderlijke atrophische rhinitis met sterke korstvorming, geen verdere klachten.

11. ♂ 17 jaar. P.k. 34713. H.M. 1131.

Bezocht voor het eerst de polikliniek op 11.11.1935. Sinds 2 jaar had patient lasten van linkszijdige neusverstopping. Sinds een half jaar was de linker wang iets dikker dan de rechter.

In de neuskeelholte was een grote, knobbelige tumormassa aanwezig, die zich tot ver naar voren in de linker neushelft had uitgebreid en het septum geheel naar rechts verplaatst. Er bestond een lichte asymmetrie van het gelaat. Op de röntgenfoto's en bij palpatie werd echter geen tumormassa in de linker wangstreek gevonden.

Als therapie werd in 8 verschillende zittingen van 13.11.'35-30.9.'36 electrocoagulatie toegepast. Na de laatste behandeling was de linker neushelft goed doorgankelijk, maar bestonden er nog kleine tumorresten in de neuskeelholte. Deze zijn langzamerhand spontaan verdwenen. Bij de laatste controle begin 1937 was geen tumorweefsel meer te zien. Bij navraag bleek patient sindsdien in goede gezondheid te verkeren.

12. ♂ 14 jaar. H.M. 1237. T. 16300.

Kwam voor het eerst op 23.7.1936 op de polikliniek. Hij had sinds 3 maanden last van toenemende neusverstopping, vooral rechts, gepaard gaande met een purulente rhinorrhoe.

In de neuskeelholte bevond zich een grote tumor, die beide choanen afsloot en zich in beide neushelften tot ongeveer halverwege uitbreidde.

Patient werd van 30.7.'36-18.3.'39 in 21 verschillende zittingen met electrocoagulatie behandeld. Na de laatste behandeling bleek er in de streek van de rechter achterste ethmoidcellen nog een kleine tumorrest te bestaan. Deze verdween langzamerhand spontaan. De laatste controle was op 25.3.'41.

13. ♂ 15 jaar. P.k. 40992. T. 17540.

Bezocht de polikliniek voor het eerst op 7.8.1937 wegens sinds een week bestaande recidiverende neusbloedingen. Daarvóór had patient reeds lang last van neusverstopping.

Er was een gladde, hevig bloedende tumor achter in de linker neushelft. Patient onderging van 14.8.'37-9.10.'41 in 29 verschillende zittingen regelmatig een electrocoagulatie van de tumor. Hierna was geen tumorweefsel meer te zien. Er had zich echter een flinke ozaena ontwikkeld. Laatste controle in januari 1946.

14. ♂ 15 jaar. P.k. 44187. H.M. 1568. T. 19110, 22090, 22184.

Bezocht voor het eerst de polikliniek op 3.6.1938. Patient had sinds een half jaar klachten over linkszijdige neusverstopping met recidiverende neusbloedingen.

Er werd in de neuskeelholte een kastanje-grote tumor gevonden, welke bij aanraken gemakkelijk bloedde.

Van 15.6.'38-8.2.'39 werd patient in 8 verschillende zittingen met electrocoagulatie behandeld. Hij kreeg na de laatste diathermische behandeling thuis gedurende 6 weken een kuur met neohombreol, t.w. 2 maal per week een injectie van 5 mgr i.m. Toen hij daarna voor controle terugkwam, bleek de tumor enorm te zijn gegroeid. Deze hing uit de epipharynx in de oropharynx, duwde het palatum molle ver naar voren en had beide choanen geheel afgesloten. Patient had ernstige slikbezwaren.

Op 29.3.'39 onderging patient onder locaalanaesthesie een operatie volgens **Denker** links, nadat eerst een teugel om beide art. carotides externae was gelegd, welke tijdens het verwijderen van de tumor aangetrokken werd. De tumor bleek een uitloper te hebben in de sinus sphenoidalis en in de linker fossa pterygo-palatina en was bovendien zeer stevig met de membrana atlanto-occipitalis vergroeid. Er werd een tumormassa van 10 x 5 x 4 cm verwijderd.

Na de operatie was de patient benauwd en raakte hij in diepe shock. Hij bleek veel bloed te hebben geaspireerd. Bronchoscopisch werden nu beide longen leeggezogen. Voorts werden beide art. carotides externae afgebonden. Er traden een paar maal hart- en ademstilstand op, welke o.a. met hartmassage, kunstmatige ademhaling, cardiotonica en adrenaline werden opgeheven. Patient herstelde hierna volledig. De gehele neuskeelholte was vrij van tumorweefsel.

Op 22.10.'39 bleek zich een klein recidief in de linker choane te hebben ontwikkeld. Dit werd tot 6.8.'41 in 10 verschillende zittingen met electrocoagulatie behandeld. Sindsdien was patient recidief vrij. Laatste controle eind 1942. Bij navraag bleek patient in 1960 te zijn geëmigreerd.

15. ♂ 19 jaar. P.k. 44787. S. 5196.

Werd op 21.8.1939 in ernstig zieke toestand opgenomen. Patient had jaren last van linkszijdige neusverstopping. De laatste 6 dagen voelde hij zich ziek met hoofdpijnlachten. Sinds één dag was de hoofdpijn echter verergerd. Voorts had hij last van een pijnlijke nek en was in de war geraakt.

Bij onderzoek werden alle symptomen gevonden, die passen bij een ernstige meningitis. Verder een uitgebreide poliepeuze tumormassa in de linker neushelft. Enkele uren na de opname overleed patient.

Bij de obductie werd een uitgebreide etterige leptomeningitis gevonden, een ronde luciferskopgrote opening in de bodem van de sella turcica en een etterige sinusitis sphenoidalis.

In de neuskeelholte bevond zich een enorme tumormassa, welke vastzat aan de pars basilaris, het corpus van het os sphenoidale en de membrana atlanto-occipitalis. De bodem van de sinus sphenoidalis was geheel verdwenen en in beslag genomen door tumorweefsel. De sinus zelf was echter vrij van tumorweefsel. De tumor had verschillende forse uitlopers, één in de linker neushelft, het septum geheel naar rechts verplaatsend, één in de linker fossa pterygo-palatina en van hieruit één via de fissura orbitalis inferior in de linker orbita.

Of de opening in de bodem van de sella een gevolg is geweest van een perforatie door de tumor of een congenitale anomalie valt niet met zekerheid te zeggen. Voor dit laatste pleit, dat dit gat rond en gaaf was met een normale dura bekleding en dat de sinus sphenoidalis zelf geen tumorweefsel bevatte.

De pneumococccen meningitis moet in elk geval via deze opening zijn ontstaan.

16. ♂ 10 jaar. P.k. 48753. H.M. 1982. T. 21494, 21699, 22077, 28395, 31939.

Bezocht voor het eerst de polikliniek op 2.10.1939 wegens klachten over een ernstige neusverstopping beiderzijds met purulente uitvloed.

De neuskeelholte werd geheel opgevuld door een grote, gemakkelijk bloedende tumormassa, die zich tevens in het achterste gedeelte van de rechter neushelft bevond.

Van 9.10.'39-10.12.'44 werd patient in 47 verschillende zittingen met electrocoagulatie behandeld. Aangezien de tumor bij de eerste diathermische ingrepen hevig bloedde, werd van 3.11.'39-10.11.'39 röntgenbestraling gegeven met een achteraf berekende haarddosis van 800 r. Hierna werd de tumor veel kleiner en bloedde niet meer. In december '39 was deze nagenoeg verdwenen. Daarna traden aanvankelijk verschillende recidieven op in de rechter choane en de rechter achterste ethmoidcellen. In 1943 en 1944 was de toestand betrekkelijk rustig en werden regelmatig kleine tumorresten gecoaguleerd. Medio '44 was vrijwel geen tumorweefsel meer te zien. Er was langzamerhand een atrophische rhinitis met sterke korstvorming ontstaan.

In december 1944 kwam patient terug met een enorm recidief, dat behalve in de neuskeelholte en in de rechter neushelft ook in het rechter antrum en via dit in de rechter wang was gegroeid.

Op 11.1.'45 onderging patient na onderbinding van de rechter art. carotis externa een operatie volgens **Denker** rechts onder lokaal-anaesthesie. Bij de operatie bleek zich een grote tumoruitloper in de rechter sinus maxil-

laris te bevinden, welke de bodem van de orbita en vrijwel de gehele laterale sinuswand had vernietigd en in de wang was gegroeid. Uit de rechter neushelft, neuskeelholte en sinus sphenoidalis werd een grote knobbelige tumormassa verwijderd, tezamen met het achterste deel van het neusseptum, waarmee de tumor zeer vast was vergroeid. De tumor ging waarschijnlijk uit van de omranding van de rechter choane. Na de operatie geraakte patient wegens het enorme bloedverlies in shock, welke met een bloedtransfusie werd bestreden.

Het herstel was volledig. Sindsdien heeft zich geen recidief meer voorgedaan. Patient hield echter een atrophische rhinitis met een uitgebreide korstvorming in de operatieholte. Laatste controle was 25.5.'49.

17. ♂ 13 jaar. P.k. 65136. T. 32076.

Kwam voor het eerst op de polikliniek op 25.4.1944 wegens sinds 4 maanden bestaande recidiverende neusbloedingen links.

Er werd in de linker neushelft een grote grijze tumormassa gevonden, uitgaande van het ethmoid.

Met een koude lis werd op 1.5.'44 de tumormassa in toto verwijderd, waarna een grote holte in de rechter ethmoidstreek tot aan de sinus sphenoidalis ontstond. Patient werd daarna tot eind 1950 regelmatig voor controle teruggezien, zonder dat zich een recidief voordeed.

18. ♂ 16 jaar. P.k. 74520. H.M. 2104. T. 38276.

Werd op 25.1.1947 via de oogheekundige kliniek naar de polikliniek verwezen wegens een protrusio bulbi links. Patient was opgenomen in een inrichting voor imbecielen, waardoor geen anamnese was op te nemen.

Bij onderzoek werd in de linker helft van de neuskeelholte een kraakbeenharde, met wit beslag bedekte tumor gevonden, die de linker choane afslot en zich met een uitloper in de linker neushelft uitbreidde. Op de röntgenfoto's bleek de linker sinus maxillaris gesluierd.

Op 27.2.'47 werd na onderbinding van de linker art. carotis externa onder lokaal-anaesthesie een operatie volgens **Denker** links verricht. De tumor was met een uitloper via de neus in de linker sinus maxillaris gegroeid, vulde deze geheel op, had de laterale sinuswand verwoest en was doorgegroeid in de linker wang. De tumor werd in toto uit antrum, neus en neuskeelholte verwijderd. Een half jaar na de operatie bestond een klein recidief op de achterbovenwand van de neuskeelholte. De protrusio bulbi was inmiddels geringer geworden. Patient is hierna niet meer voor controle teruggekomen. Bij het na-onderzoek bleek hij geen klachten meer te hebben gehad. De linker neushelft bevatte purulent secreet en was zeer ruim. Er bestond een fistel in de linker omslagplooï. Het septum was sterk naar rechts gedevieerd. Het slijmvlies van de nasopharynx was overal glad en gaaf. Er bestond geen protrusio bulbi meer, wel een naar beneden verplaatst zijn van de bulbus met een lichte strabismus divergens. Patient had geen last van dubbelzien.

19. ♂ 11 jaar. P.k. 77276.

Bezocht voor het eerst de polikliniek op 6.10.1947. Hij had sinds een klein jaar last van recidiverende neusbloedingen en de laatste maanden verder toenemende neusverstopping, vooral rechts.

In de neuskeelholte was een grote, paars-rose tumor aanwezig, die de rechter choane geheel en de linker choane gedeeltelijk afsloot en zich in de rechter neushelft voortzette. De tumor leek uit te gaan van de achterwand van het septum.

Aangezien de tumor bij de eerste pogingen tot diathermie zeer hevig bloedde, werd eerst van 14.10.'47-5.12.'47 röntgenbestraling toegepast met een achteraf berekende haarddosis van 4000 r. De tumor werd tijdens de bestraling reeds veel kleiner en bloedde minder erg bij aanraken. De tumor werd daarna in 6 verschillende zittingen van 5.12.'47-21.3.'48 met electrocoagulatie behandeld. Al het tumorweefsel was verdwenen en er heeft zich nadien geen recidief ontwikkeld. Wel hield patient een atrophische rhino-pharyngitis met sterke korstvorming. Laatste controle begin 1961.

20. ♂ 12 jaar. P.k. 80900. T. 43348, 45229.

Bezocht voor het eerst de polikliniek op 10.8.1948. Had sinds een jaar last van neusverstopping met sanguinolente en purulente rhinorrhoe.

In de neuskeelholte bevond zich een hard aanvoelende tumor, die de rechter choane afsloot.

Van 17.9.'48-5.1.'49 werd patient in 17 verschillende zittingen met electrocoagulatie behandeld, waarna de tumor was verdwenen. Er heeft zich tot de laatste controle eind 1955 geen recidief voorgedaan.

21. ♂ 14 jaar. P.k. 96525. H.M. 2311. T. 62944, 63166, 66706.

Werd op 29.12.1951 opgenomen wegens een hevige neusbloeding, waarvan hij reeds sinds enige tijd regelmatig lasten had.

In de neuskeelholte en achter in de rechter neushelft bevond zich een bleekrose tumormassa, bedekt met purulent beslag en gemakkelijk bloedend bij aanraken.

Van 29.1.'52-15.2.'52 werd de tumor door intensieve electrocoagulatie in verschillende zittingen nagenoeg verwijderd. Twee maanden later was er een flink recidief, dat ondanks regelmatig coaguleren steeds groter werd en bij behandeling hevig bloedde. In juni '52 ontstond een protrusio bulbi rechts. Er bleek nu in de rechter helft van de neuskeelholte, uitgaande van de rechter choane, en achter in de rechter neushelft een grote tumormassa te bestaan. Op de röntgenfoto's was een sluijing van de sinus sphenoidalis, de rechter sinus maxillaris en van de rechter ethmoidstreek te zien met een destructie van de laterale neuswand, van de rechter orbitabodem en de lamina papyracea. Van 21.7.'52-17.8.'52 kreeg patient een röntgenbestraling met een achteraf berekende haarddosis van 2300 r. De tumor reageerde niet, werd uiteindelijk steeds groter, vooral in de rechter neushelft, daarbij het septum geheel naar links verplaatsend.

Op 31.8.'53 werd onder intratracheale narcose rechts een bovenkaakoperatie volgens **Denker** verricht, waarbij uit het rechter antrum, de rechter neushelft, de neuskeelholte en de sinus sphenoidalis een enorme tumormassa werd verwijderd, wegende 90 gr.

Het herstel was volledig, uitgezonderd een lichte korstvorming in de grote operatieholte. Er had zich tot de laatste controle in september 1961 geen recidief ontwikkeld.

22. ♂ 16 jaar. P.k. 99254. H.M. 2304. T. 67208.

Bezocht voor het eerst de polikliniek op 28.7.1952 wegens sinds een klein jaar bestaande klachten over neusverstopping.

In de neuskeelholte was een pruimgrote tumor aanwezig, reikend tot aan de mondholte en zich in beide achterste neushelften voortzettend. Op de röntgenfoto's was de linker sinus maxillaris gedeeltelijk ingenomen door een weke delen schaduw.

Op 14.8.'52 onderging patient onder intratracheale narcose een operatie volgens **Denker** links. In het linker antrum bevond zich tumorweefsel, dat via een groot defect in het laterale deel van de sinusachterwand uit de fossa pterygo-palatina was gegroeid. Bij het losmaken van de tumormassa van de omgeving, waarbij deze speciaal met de achterbovenrand van het septum was vergroeid, traden enorme bloedingen op. Zodoende gelukte het niet al het tumorweefsel uit de neuskeelholte en de choanen te verwijderen.

Na de operatie bleek er in de mediaanlijn tussen de choanen nog een flinke tumorrest aanwezig. Deze werd met röntgen bestraald van 25.8.'52-17.9.'52 met een achteraf berekende haarddosis van 2200 r. De tumorrest verdween langzamerhand en was 2 jaar na de bestraling niet meer te zien. Tot de laatste controle eind 1957 had zich geen recidief ontwikkeld.

23. ♂ 17 jaar. P.k. A. 11369. T. 89769.

Patient werd op 12.3.1955 opgenomen wegens een fibro-angioma, dat elders bestraald was met een achteraf berekende haarddosis van 3000 r. Sinds een half jaar daarvóór had hij klachten over neusverstopping en recidiverende neusbloedingen.

Bij onderzoek werd speciaal in de linker helft van de neuskeelholte en in de linker choane, uitgaande van de laterale wand, een kastanje-grote tumor aangetroffen met een uitloper in het achterste deel van de linker neushelft. Op de röntgenfoto's was tevens een sluiering van de linker ethmoidstreek te zien, met destructie van de laterale neuswand en een weke delen schaduw in het mediale deel van de linker sinus maxillaris.

Van 18.4.'55-10.5.'55 werd patient in 5 zittingen met electrocoagulatie behandeld, waarna de tumor was verdwenen en sindsdien tot de laatste controle medio '57 niet recideerde. Bij navraag bleek hij ook na 1957 geen klachten meer te hebben gehad.

24. ♂ 17 jaar. P.k. A. 14306. T. 94307, 95688, 96315, 102929.

Bezocht voor het eerst de polikliniek op 1.11.1955 wegens sinds één jaar bestaande recidiverende neusbloedingen. De laatste tijd had patient nog al eens hoofdpijn.

Er werd in de neuskeelholte een ei-grote, gladde rode tumor gevonden, welke zich in het achterste deel van de rechter neushelft voortzette. Op de röntgenfoto's bleken de rechter sinus maxillaris, de rechter sinus ethmoidalis en de sinus sphenoidalis gesluierd. De rechter laterale neuswand was defect.

Van 4.11.'55-21.11.'55 werd patient in 5 verschillende zittingen intensief met electrocoagulatie behandeld. Een maand na de laatste diathermie was er in de neuskeelholte nog een kersgrote tumor aanwezig, welke uit de sinus sphenoidalis pulde. Op 13.1.'56 werd onder locaalanaesthesie

de sinus sphenoidalis ruim geopend en een flinke tumor hieruit verwijderd. Na de operatie bleek er op de röntgenfoto's in de achterwand van deze sinus vlak achter de proc. clinoideus posterior een defect te bestaan. Na de operatie bleef lateraal in de rechter choane nog tumorweefsel aanwezig. Dit werd op 3.10.'56 gecoaguleerd. Hierna ontstond een hevige meningitis purulenta en een liquorrhoe. Patient herstelde van de meningitis met behulp van hoge doses antibiotica, zowel intramusculair als intrathecaal. Op de neurochirurgische afdeling werd op 25.10.'56 de liquorfistel gesloten. Er bestond een dura en schedelbasis defect onder de rechter nervus opticus, corresponderend met het bovenbeschreven defect in de achterwand van de sinus sphenoidalis. Hierna trad geen liquorrhoe meer op.

Tot de laatste controle in april 1961 bestond er een kleine tumorrest op de rechter laterale wand van de neuskeelholte.

25. ♂ 14 jaar. P.k. 17616. T. 102270, 104477, 106407, 107487.

Onderging in mei 1955 elders een rechtszijdige bovenkaakoperatie volgens **Denker** wegens een uitgebreid fibro-angioma nasopharyngeale. Wegens hevige bloedingen, die tijdens de operatie optraden, gelukte het niet de tumor goed te verwijderen. Vóór de operatie had patient reeds enkele jaren klachten over neusverstopping. Na de operatie werden de kleine tumorresten en recidieven met electrocoagulatie verwijderd. Wegens een enorm recidief werd patient op 7.8.'56 naar de kliniek verwezen.

Dit recidief vulde de gehele rechter neushelft op, gedeeltelijk de neuskeelholte en was in de rechter sinus maxillaris gegroeid. De rechter wang was verdikt en bij palpatie werd in de slijmvliesomslagplooï een zwelling gepalpeerd. De sinus sphenoidalis lag geheel open.

Van 25.8.'56-11.9.'56 kreeg patient een röntgenbestraling met een achteraf berekende haarddosis van 1750 r. De tumor nam iets in omvang af, speciaal in de neus.

Het restant werd van 4.10.'56-4.12.'57 in 16 verschillende zittingen met electrocoagulatie verwijderd. Hierna heeft zich tot en met de laatste controle in maart '61 geen recidief meer ontwikkeld.

26. ♂ 12 jaar. P.k. A. 23032. H.M. 2443. T. 114481, 115755, 116611, 127505, 142824.

Bezocht voor het eerst de polikliniek op 25.11.1957 wegens sinds enkele weken bestaande klachten over neusverstopping links met neusbloedingen bij snuiten

Achter in de linker neushelft bij de choane bevond zich tumorweefsel. Op de röntgenfoto's waren de linker ethmoidstreek en de linker sinus sphenoidalis gesluierd. Wegens de zeer slechte toegankelijkheid van de linker neushelft werd afgezien van electrocoagulatie. Op 10.1.'58 onderging patient onder intratracheale narcose links een operatie volgens **Denker**. Daarbij werd in het achterste deel van de linker neushelft en in de linker choane een tumor gevonden, welke met een steel insereerde aan de voorwand van de sinus sphenoidalis en deze sinus gedeeltelijk opvulde. Tot de laatste controle in mei '61 was op de linker laterale neuswand een bij aanraken gemakkelijk bloedende kersgrote tumorrest aanwezig, welke bij proefexcisie het beeld van een granuloma teleangiectaticum gaf.

27. ♂ 14 jaar. P.k. A. 26587. T. 123407, 123614.

Werd voor het eerst op 11.9.1958 op de polikliniek gezien. Patient had sinds 4 maanden last van linkszijdige neusverstopping en etterige neus-uitvloed. Ook vaak hoofdpijn.

Er was speciaal in de linker helft van de neuskeelholte een kastanje-grote rode tumor aanwezig, welke de linker choane geheel afsloot en zich in de linker neushelft voortzette. Op de röntgenfoto's was de linker sinus sphenoidalis gesluierd.

Op 27.9.'58 werd de tumor uit de neus, de neuskeelholte en de sinus sphenoidalis in toto met een koude lis verwijderd.

Tot de laatste controle in maart '61 bleef patient recidiefvrij.

28. ♂ 16 jaar. H.M. 2488, P.k. A. 40319. T. 154838, 155215, 155412, 155939, 157785, 157786.

Werd op 18.5.1961 in de kliniek opgenomen wegens een hevig bloedende tumor in de neus. Patient had sinds ruim een jaar klachten over progressieve neusverstopping, vooral links, met purulente rhinorrhoe. De laatste maanden traden regelmatig spontane neusbloedingen op.

Er werd in de neuskeelholte een pruimgrote, paarsrode tumor gevonden met plaatselijk een ulcererend oppervlak en submuceuze bloedinkjes en uitgezette vaatjes. De tumor, welke het palatum molle naar voren en beneden drukte, sloot de linker choane geheel, de rechter gedeeltelijk af, leek uit te gaan van de vooronderwand van het sphenoidlichaam en bezat een grote uitloper naar de linker ethmoidstreek en het achterste deel van de linker neushelft. Het septum was geheel naar rechts verplaatst en er bestond een lichte protrusio bulbi links. Op de röntgenfoto's was tevens tumorweefsel te zien in de sinus sphenoidalis, de linker sinus maxillaris en de linker retromaxillaire ruimte met destructie van de linker laterale neuswand, de linker lamina papyracea, de orbitabodem en de laterale en posterior wand van de sinus maxillaris. Er werd nog een endocrinologisch onderzoek verricht, waarbij geen afwijkingen werden gevonden.

Wegens de uitgebreidheid en de zeer sterke bloedingsneiging van de tumor onderging patient van 26.5.'61-10.6.'61 een röntgenvóórbestraling met een haarddosis van ± 3000 r. De tumor in de neuskeelholte nam iets in omvang af, maar de neusbloedingen bleven bestaan, welke tot permanente tamponnade noodzaakten. Op 2.8.'61 werd onder algemene anaesthesie en hypotensie een bovenkaakresectie volgens **Moire-Weber** verricht, waarbij een zeer omvangrijke tumor uit de linker sinus maxillaris, de linker ethmoidstreek, de linker neushelft, de neuskeelholte, de sinus sphenoidalis en de linker fossa pterygo-palatina werd verwijderd. Er trad tijdens de operatie een zeer sterk bloedverlies op, welke met een bloedtransfusie van totaal 4000 cc bestreden werd.

Het postoperatieve verloop was eerst ongestoord. 10 Dagen na de operatie ontwikkelde zich echter een meningitis, welke na aanvankelijke genezing, op 23 augustus recidiveerde. Hoewel noch à vue noch op de foto's een fistel kon worden aangetoond, werd patient wegens het vermoeden van een open communicatie naar de schedelholte overgeplaatst naar de neurochirurgische afdeling. Daar werd de schedelbasis geëxploreerd, waarbij voor in de bodem van de sella turcica twee kleine bot-defecten, welke toegang gaven tot de neuskeelholte, werden aangetroffen.

Deze werden met spierlappen getamponneerd. Hierna trad een vlot en volledig herstel op en behalve een uitgebreide korstvorming in de operatie holte had patient geen verdere klachten. Er werd in de operatie holte geen tumorweefsel meer aangetroffen.

SAMENVATTING

In de laatste 50 jaar zijn in de Keel-, Neus- en Oorheelkundige Kliniek te Groningen 28 patienten met een fibro-angioma nasopharyngeale gezien. In deze zelfde tijd werden \pm 158.000 nieuwe patienten ingeschreven, zodat over die jaren de verhouding gemiddeld 1 : 5600 bedroeg. Het voornaamste doel van dit onderzoek is de bestudering van het vastraproon van deze tumor, waarbij voor het eerst gebruik is gemaakt van het electronenmicroscop. Naast de pathologische anatomie wordt echter aandacht geschonken aan de kliniek.

Hoofdstuk I geeft een overzicht van de pathologie en de kliniek. Aan de hand van de gegevens van de uit de literatuur bekend geworden grotere series, zoals die in tabel I vermeld staan, vonden wij geen duidelijk ethnologisch of geographisch onderscheid in het voorkomen van deze tumoren. Het is een betrekkelijk zeldzame tumor, die echter door zijn vele bijzondere eigenschappen en therapeutische moeilijkheden tot veel publicaties aanleiding heeft gegeven. Eén van deze bijzondere eigenschappen vormen de geslachts- en leeftijdsvoorkeur. De tumor komt namelijk vrijwel uitsluitend bij mannen voor. Uit de literatuur konden wij slechts 4 vrouwelijke patienten verzamelen, bij wie de leeftijd, het klinische en pathologisch-anatomische beeld typisch waren. Wel worden in de literatuur veel meer vrouwelijke patienten vermeld, maar deze blijken niet aan de juiste criteria te voldoen. In verschillende van deze gevallen was volgens ons sprake van een periostaalfibroom of choanaalpoliep.

De tumor geeft zijn eerste symptomen tijdens de puberteit. Van onze 28 patienten (allen mannen) bedroeg de leeftijd bij het begin der klachten gemiddeld 13,5 jaar en bij opname gemiddeld 14,5 jaar. Na de volwassen leeftijd treedt de tumor niet meer op. De patienten boven de 25 jaar, die in de literatuur worden vermeld, blijken merendeels reeds sinds hun puberteit of adolescentie klachten te

hebben. Deze beperking in leeftijd bij het voorkomen van deze tumoren hangt nauw samen met de spontane involutie. Ook van recentere datum wisten wij enkele betrouwbare waarnemingen over het optreden van spontane involutie te verzamelen.

In onze serie werd bij 4 patienten een spontane verdwijning van na de laatste behandeling achtergebleven tumorresten gezien. De betreffende patienten hadden toen de volwassen leeftijd bijna of geheel bereikt.

De pathologisch-anatomische veranderingen, die waarschijnlijk nauw met deze spontane involutie in verband staan, worden in § G uitvoerig besproken.

De tumor is primair gelocaliseerd in de neuskeelholte en de choanen. Over de juiste plaats van oorsprong bestaat nog steeds geen eensluidend oordeel. Sommigen menen, dat de tumor in de eerste plaats een pharyngeale oorsprong heeft, bijvoorbeeld van de pars basilaris van het os occipitale en van de onderkant van het sphenoid-lichaam, terwijl anderen meer een nasale of sphenothmoidale oorsprong aannemen. Voorts worden als mogelijke oorsprongsplaatsen de processus pterygoideus met de fossa pterygo-palatina en de tubastreek aangegeven. In de twee gevallen van onze serie, waarbij obductie werd verricht, vonden wij een pharyngeale oorsprong.

De tumor kan grote afmetingen aannemen en vele uitlopers in allerlei richtingen vormen. Ruimten, waarin de tumor kan groeien zijn de neus en neusbijholten, de retromaxillaire ruimte, de wang- en slaapstreek, de orbita, de keelholte en de schedelholte. De groei is deels expansief, deels infiltratief. De wijze en aard der uitbreiding bij onze patienten worden in tabel III en in § F beschreven.

Metastasen, regionaal noch op afstand, zijn ooit waargenomen. Wel kan de tumor plaatselijk, vooral na incomplete verwijdering sterk recidiveren. Bij 10 van onze patienten traden recidieven op.

Door zijn sterk expansieve en infiltratieve groei kan de tumor ernstige verwickelingen veroorzaken. De meest op de voorgrond tredende symptomen zijn echter neusverstopping en neusbloedingen. Deze laatste kunnen zeer profuus zijn en spontaan of bij de geringste laesie optreden. Maligne ontanding konden wij niet aantonen. Bij de 8 als zodanig in de literatuur vermelde gevallen, is

de diagnose volgens ons betwistbaar en lijkt ons hier slechts van verhoogde groei-activiteit sprake te zijn.

De pathologische anatomie van deze tumoren is verhoudingsgewijs betrekkelijk weinig het onderwerp van uitgebreide studies geweest. Hoewel reeds vroeger de vaatrijkdom van deze tumoren erkend werd, is men pas de laatste 2 decennia de vaatstructuur als een essentieel onderdeel van deze tumor gaan beschouwen en spraken velen niet meer van fibromen, maar van angio-fibromen.

Het pathologisch-anatomisch onderzoek van onze 28 gevallen, zoals dit in *hoofdstuk II* vermeld staat, werd in het kort als volgt uitgevoerd. Van al het bewaard gebleven tumorweefsel werden nieuwe coupes gesneden en met verschillende kleuringen bewerkt, o.a. op collageen-, elastine- en reticuline bindweefsel, op mucopolysacchariden en op mestcellen. De nieuw vervaardigde coupes en de oude microscopische praeparaten werden met het lichtmicroscop bekeken. Van de laatste patient van onze serie werd bovendien nog tumorweefsel met het electronenmicroscop bestudeerd.

Op grond van ons onderzoek menen wij nu 4 verschillende vaatstructuren te mogen onderscheiden: 1e. *normale arteriën en venen*; 2e. *dikwandige tumorvaten*; 3e. *dunwandige tumorvaten* en 4e. *jonge capillairen met gezwollen endotheelcellen*.

De *normale arteriën en venen*, die slechts een zeer gering aandeel hebben in het totale vaatpatroon, treffen wij voornamelijk aan in de submucosa en aan de basis van de tumor. Sporadisch komen ze te midden van tumorweefsel voor en tonen dan vaak een incomplete vaatwand. Wij beschouwen ze dan als insluitsels, namelijk afkomstig van door de tumor verwoeste weefsels. De arteriën en venen in de submucosa en de basis maken evenmin deel uit van de gezwel-vorming.

De *dikwandige vaten* vormen een bijzonder onderdeel van de angiomateuze component van deze tumor. De dikte van de vaatwand kan variëren, ook binnen één en dezelfde vaatdoorsnede. De hyperplasie kan zo sterk zijn, dat het lumen geoblitereerd wordt. In het algemeen zijn deze vaatwanden echter regelmatig van dikte. In deze vaatwanden komt noch elastine, noch een duidelijk spierskelet voor. Met de collageenkleuringen kunnen zwak positief gekleurde vezeltjes worden aangetoond, die in frequentie naar de peripherie van de vaatwand toenemen. Deze vaatwanden tonen een zeer ijle

structuur en zijn opgebouwd uit cellen met een zwak en egaal kleurend cytoplasma, dat basophieler is dan dat van de omgevende stromacellen. De kernen zijn chromatine-arme en gemiddeld kleiner dan die van de omgevende fibroblasten. Ze hebben daarom een helder aspect en tonen soms vacuolisatie. De nucleolus tekent zich onduidelijk of in het geheel niet af. De vaatwand is zwak P.A.S. positief. De dikwandige vaten kunnen omgeven worden door een heldere hof van oedemateus celarm bindweefsel, maar liggen meestal ingebed in het normale stroma.

Het *electronenmicroscop* werd speciaal ingeschakeld ter bestudering van de samenstelling van deze vaatwanden. Het interesseerde ons namelijk bijzonder of er nu wel of geen collageen aan de vorming van de dikke vaatwanden deelneemt. In de paar dikwandige vaten, die konden worden bestudeerd, zijn duidelijk collagene vezeltjes aanwezig. Bij dit electronenmicroscopisch onderzoek blijkt de dikke vaatwand te bestaan uit een onregelmatige endotheelbekleding, waaronder met een duidelijke afscheiding een zone van langgerekte, structuurarme elementen is te zien met een contrastarme grondsubstantie en zeer weinig normale celorganellen. Ook kernen komen zeer weinig voor. Deze zelfde structuurarme elementen worden, zij het in geringere mate, in de wand van een dunwandig vat aangetroffen.

De *dunwandige vaten* variëren sterk in grootte, wijdte en vorm van het lumen (n.l. van capillaire omvang tot grote caverneuze bloedruimten). Deze vaten, vooral die met een kleiner kaliber, vormen het overgrote deel van de vaatcomponent. Daar, waar grillig gevormde vaten van groter kaliber in elkaar overgaan, lijkt het beeld op een *caverneus haemangioom*. De dunwandige vaten bezitten een regelmatige, dunne, vaak afgeplatte endotheellaag, met daaronder bij de kleinere 1 à 2 incomplete lagen van onregelmatig gerangschikte cellen, die overeenkomen met die in de dikke vaatwanden.

Bij de *jonge capillairen* met hun gezwollen hypertrophische endotheelcellen is vaak geen of nauwelijks een lumen te onderscheiden. De endotheelcellen liggen nu eens in strengetjes, dan weer in nestjes of vormen een syncytium, waarbinnen een lumen zich ontwikkelt. Op sommige plaatsen in de tumor kan de capillaire woekering zo groot zijn, dat het beeld op een *capillair haemangioom* lijkt.

In het *stroma* komen naast fibrocyten veel jonge en onrijpe fibroblasten voor met een sterk wisselend celpatroon en chromatine materiaal. Vooral de stervormige en veelhoekige cellen springen duidelijk in het oog. Als celtussenstof is alleen collageen te onderscheiden. Opvallend is de grote hoeveelheid mestcellen.

Aan de peripherie van de tumor komen meer fibroblasten, meer jonge capillairen en dunwandige vaten van klein kaliber voor en minder collageene tussenstof dan in het centrum en aan de basis. Het lijkt daarom aannemelijk, dat de tumor van zijn peripherie uit groeit.

Op grond van de op verschillende punten met elkaar overeenstemmende bevindingen bij het licht- en electronenmicroscopisch onderzoek menen wij te hebben aangetoond, dat de bekleding van de dikwandige en dunwandige vaten uit de zelfde cellen bestaat. Bij de dikwandige is de vorming van de vaatwand echter meer uitgesproken en gaat zich collageen afzetten. Uit deze overeenkomst stelden wij de hypothese op, dat eerst de jonge capillairen worden gevormd, welke via dunwandige vaten in dikwandige overgaan door hyperplasie van jong onrijp bindweefsel. Tenslotte kunnen deze laatste vaten door toenemende hyperplasie oblitereren en als dit in kwantitatief opzicht in voldoende mate zou gebeuren, zou via bloedvoorzieningstoornissen de spontane involutie kunnen worden verklaard.

Gezien de zeer omvangrijke en abnormale vascularisatie zijn ook wij van mening, dat het vasculaire weefsel de voornaamste component van deze tumor is. Een logische gevolgtrekking hieruit is om voortaan niet meer van angio-fibromen te spreken, maar van fibroangiomen, waarbij de belangrijkste component achterop komt te staan, zoals in de pathologisch-anatomische nomenclatuur gebruikelijk is.

In *hoofdstuk III* worden in het kort de verschillende in de loop der jaren ontwikkelde theorieën over het ontstaan en het wezen van deze tumor vermeld. Voor men het vaatelement als een essentieel onderdeel van deze tumor erkende, liet men de tumor uit het periost, de fibrocartilago basilaris of fascia basalis, uit het bot en kraakbeen ontstaan. Verder uit de resten van de chorda dorsalis, het mesenchymale weefsel van het vroegste schedelskelet en het zakje van RATHKE. De jongste theorieën nemen een hormonale factor bij de

aetiologie aan en beschouwen de tumor te zijn ontstaan uit aberrerend vaatweefsel, wellicht overeenkomend met dat van de conchae nasales, dat tijdens de embryonale tijd in de neuskeelholte is achtergebleven of terechtgekomen.

Bij de ene patient van onze serie, die uitgebreid op endocrinologisch gebied werd onderzocht, konden geen hormonale stoornissen worden aangetoond.

De verschillende mogelijkheden bij de behandeling van het fibro-angioma en de daaraan verbonden voor- en nadelen worden uitvoerig in *hoofdstuk IV* besproken. Eerst worden de verschillende vormen van praeliminare operatie, die in de loop der jaren zijn ontwikkeld, beschreven. Als de meest verkieselijke hieronder, al naar de voor-naamste plaats van uitbreiding dienen heden ten dage de transmaxillaire operatie van DENKER, de paralateronasale operatie van MOURE-WEBER en de transpalatinale operatie van WILSON te worden beschouwd. Wanneer de tumor nog geen grote omvang heeft bereikt en alleen in de neus en neuskeelholte is gelocaliseerd, kan hij langs de directe weg, via neus of mond, worden verwijderd. Hulpmiddelen hiertoe, in de loop der jaren toegepast, zijn de koude lis, ligatuur, extractie met speciaal geconstrueerde tumortangen, voorts etsende middelen, galvanocaustiek, electrolyse en electrocoagulatie. Deze laatste methode is ook op de huidige dag nog aan te bevelen voor het verwijderen van kleine tumorresten en recidieven.

Sinds \pm 1915 is de radiotherapie bij de behandeling van deze tumoren in gebruik. Op enkele uitzonderingen na biedt deze therapie alleen geen voldoende resultaten en prefereren de meesten dan ook een combinatie van chirurgische- en radiotherapie. De vorm, waarin deze laatste kan worden toegepast, bestaat uit röntgenbestraling, radiumbestraling en radonseeds. De indicatie en de voor- en nadelen van elk van deze 3 methoden worden besproken.

De jongste vorm van therapie is de behandeling met hormonen. De soort, welke wordt toegediend en de resultaten daarvan lopen echter sterk uiteen. Zolang echter nog geen duidelijke hormonale relatie in het voorkomen van deze tumor is bewezen, lijkt deze wijze van therapie weinig rationeel.

De behandelingsmethoden en de resultaten daarvan bij onze 28 patienten, zoals die zijn weergegeven in tabel V, worden uitvoerig in § D besproken. Onze serie patienten, hoewel niet zo omvangrijk,

biedt een sterk gedifferentieerd ziektebeeld. Naast minder ernstige gevallen, die op betrekkelijk eenvoudige wijze waren te genezen, komen zeer uitgebreide tumoren voor, die een reeks van therapeutische ingrepen noodzakelijk maakten. Onze conclusie is dan ook, dat er niet één bepaalde vorm van therapie bestaat, welke zich als de beste heeft weten te handhaven, maar dat elk voorkomend geval een eigen hierop afgestemde therapie vereist.

Hoofdstuk V bevat 28 ziektegeschiedenissen, waarvan alleen de belangrijkste punten zijn vermeld.

SUMMARY

During the last 50 years 28 patients with a nasopharyngeal fibro-angioma have been seen in the Ear, Nose and Throat Clinic at Groningen. In this same period approximately 158.000 new patients were registered, so that the average ratio throughout these years was 1 : 5600. The chief aim of this investigation is the study of the vascular pattern of this tumor at which the electronic microscope has been used for the first time. Beside the pathological anatomy, however, attention is paid to the clinic.

Chapter I gives a survey of the pathology and the clinic. Using data from larger series as have been mentioned in table I and which have become known from literature, we did not find any distinct ethnological or geographical discrimination in the occurrence of these tumors. It is a comparatively rare tumor which by its many peculiar properties and therapeutic difficulties, however, has given rise to a great many publications. One of this peculiar properties is its preference for sex and age. For this tumor is almost exclusively found in men. From literature we could collect only four cases of female patients in which age, the clinical and pathological-anatomical pattern were typical. It is true that in literature many more cases of female patients have been recorded but they appear not to conform to the right criteria. In many of these cases it was in our opinion a matter of a periosteal fibroma or choanal polyp.

The tumor shows its first symptoms during puberty. Our 28 patients (all of them men) were, when complaints began, on the average 13,5 years old and when taken in, the average age was 14,5. After adolescence the tumor does not occur any more. The patients older than 25, mentioned in literature, appear for the greater part to have had complaints since their puberty or adolescence. This restriction in age at the occurrence of these tumors is closely related to the spontaneous involution. From more recent date

as well we succeeded in collecting some reliable observations about the occurrence of spontaneous involution.

In four patients of our series a spontaneous disappearance was seen of the tumor-remnants which after the last treatment were still there. The patients in question were almost or entirely adult then.

The pathological-anatomical changes, which probably are closely connected with this spontaneous involution are discussed in detail in section G.

The tumor is located primarily in the nasopharynx and the choana. As to the right place of origin there is still disagreement in opinion. Some suppose that the tumor has in the first place a pharyngeal origin, e.g. of the pars basilaris of the os occipital and of the underside of the sphenoid body, while others assume rather a nasal or spheno-ethmoidal origin. As possible sources are furthermore indicated the processus pterygoideus with the fossa pterygopalatina and the tuba-region. In the two cases of our series in which obduction was performed, we found a pharyngeal source.

The tumor may assume large proportions and may branch in various directions. Spaces in which the tumor may grow are the nose and the accessory nasal sinuses, the retromaxillary space, the cheek- and temple-region, the orbita, the pharynx and the cranial cavity. It has a partly expansive, partly infiltrating growth. The way and nature of the expansion in our patients have been described in table III and in section F.

Metastases have never been observed regionally nor at a distance. But locally the tumor may indeed recide strongly, especially after incomplete removal. In ten of our patients recidivisms were found.

By its highly expansive and infiltrating growth the tumor may cause serious complications. The most significant symptoms are, however, nasal obstruction and nose bleeding. The latter may be most profuse and spontaneous or may appear at the slightest lesion. Malignant degeneration could not be proved. In the eight cases, recorded as such in literature, the diagnose is in our opinion disputable and to us it seems in this case to be an increased growth activity only.

The pathological anatomy of these tumors has proportionally not very often been the subject of extensive studies. Though the rich

vascularity of these tumors was recognized formerly, it was only during the last two decennia that one has come to consider the vascular system an essential part of this tumor and many did not speak of fibromas any longer but of angiofibromas.

The pathological-anatomical examination of our 28 cases, mentioned in *chapter II*, was performed shortly summarized as follows. Of all the tumor tissue which had remained new sections were prepared and stained with different stains, a.o. on collagenous, elastic and reticular tissue, on mucopolysaccharides and on mast cells. The new-made slides and the old slides were examined with the light microscope. Moreover from the last patient of our series tumor specimens were studied with the electronic microscope.

Regarding our investigations we think we may distinguish four different vascular systems: 1e. *normal arteries and veins*; 2e. *thick-walled tumor vessels*; 3e. *thin-walled tumor vessels* and 4e. *young capillaries with swollen endothelial cells*.

The *normal arteries and veins* which form a very minor part of the total vascular pattern, are chiefly found in the submucosa and at the base of the tumor. They sporadically occur amidst tumor tissue and will often show an incomplete vascular wall then. In that case we look upon them as inclusions, originating from the tissues involved by the tumor. Neither do the arteries and veins in the submucosa and at the base play a part in the formation of the tumor.

The *thick-walled* vessels form a typical part of the angiomatous component of this tumor. The thickness of the vascular wall may vary, also within one and the same vascular section. The hyperplasia may be so strong that the lumen is obliterated. In general these vascular walls, however, have a regular thickness. In these vascular walls neither elastic nor distinct muscular fibres are demonstrable. By means of the collagen stains faintly positively coloured fibres can be shown, increasing in frequency towards the periphery of the vascular wall. These vascular walls show a very thin structure and are built up out of cells with a faintly and evenly colouring cytoplasm which is more basophil than that of the surrounding stroma cells. The nuclei are more deficient in chromatin and on the average smaller than those of the surrounding fibroblasts. Therefore they have a clear aspect and sometimes show vacuolization. The nucleolus is not or not clearly outlined. The vascular wall is faintly P.A.S.

positive. The thick-walled vessels may be surrounded by a clear halo of edematous cell-deficient tissue but mostly they are embedded in the normal stroma.

The *electronic microscope* was especially used for studying the structure of these vascular walls. For it was of particular interest to us whether there is or there is not collagen taking part in the formation of these vascular walls. The few thick-walled vessels, which could be studied, show distinctly collagen fibres. At this electronic microscopic examination the thick vesselwall appears to be composed of an irregular endothelial lining under which with a distinct boundary a zone of long-stretched, structure-deficient elements can be seen with a contrast-deficient ground substance and very few normal cell organelles. Nuclei do not frequently occur either. This same structure-deficient elements are, though in a lesser degree, found in the wall of a thin-walled vessel.

The *thin-walled vessels* vary strongly in size, width and shape of the lumen (viz. of capillary size to large cavernous blood spaces). These vessels, especially those of smaller calibre, form the major part of the vascular component. There, where fantastically shaped vessels of greater size merge into each other, the pattern resembles a *cavernous hemangioma*. The thin-walled vessels have a thin, regular, often flattened endothelial layer, the smaller ones being surrounded by 1 to 2 incomplete layers of irregularly arranged cells, corresponding with those in the thick vascular walls.

In case of the *young capillaries* with their swollen hypertrophic endothelial cells, there often is not or hardly any lumen to be distinguished. The endothelial cells are now arranged in skeins, now in nests or form a syncytium within which a lumen will be formed. In some places in the tumor the capillary morbid growth may be so extensive that the pattern resembles a *capillary hemangioma*.

In the *stroma* beside fibrocytes many young and immature fibroblasts occur with a strongly varying cell pattern and chromatin substance. Especially the stellated and polygonal cells are conspicuous. As intercellular substance collagen is to be distinguished only. Notable is the large amount of mast cells.

At the periphery of the tumor more fibroblasts, more young capillaries and thin-walled vessels of small calibre appear and less collagenous intercellular substance than in the centre and at the

base. It seems therefore quite likely that the tumor is growing from its periphery.

Regarding the, in various respects concurring findings at the light- and electronic microscopic investigation we suppose we have proved that the covering of the thick-walled and thin-walled vessels consists of similar cells. In case of the thick-walled vessels, however, the formation of the vessel-wall is more pronounced and there will be a collagen formation. From this conformity we developed the theory that first the young capillaries come into being which via thin-walled vessels change into thick-walled ones by hyperplasia of young immature connective tissue. Finally these thick-walled vessels may obliterate by increasing hyperplasia and if in qualitative respect this would happen in a sufficient degree, the spontaneous involution could be accounted for via blood supply disorders.

Seeing this very extensive and abnormal vascularity we also hold the opinion that the vascular tissue is the principal component of this tumor. A logical conclusion to be drawn from it is not to speak of angio-fibromas any more but of fibro-angiomas, the most important component being mentioned last as is usual in the pathological-anatomical nomenclature.

In *chapter III* the various in history developed theories about the origin and the nature of this tumor are mentioned in brief. Before recognizing the vascular element as an essential part of this tumor, the tumor was alleged to have arisen from the periost, the fibrocartilago basilaris or fascia basalis, from the bone and cartilage. Furthermore from the remainders of the chorda dorsalis, the mesenchymal tissue of the earliest cranial skeleton and RATHKE's pouch. The latest theories assume a hormonal factor in the etiology and regard the tumor as having originated from aberrant vascular tissue, perhaps resembling that of the conchae nasales, which during the embryonal period has remained behind or has arrived in the nasopharynx.

In one patient of our series who was examined in the endocrinological field, no hormonal disorders could be proved.

The various possibilities at the treatment of the fibro-angioma and the advantages and disadvantages connected with it, are discussed in detail in *chapter IV*. First the different types of preliminary operation, which have developed in history, are described. As most

preferable among them, according to the most important place of expansion, should be considered at present the transmaxillary operation of DENKER, the paralateronasal operation of MOURE-WEBER and the transpalatal operation of WILSON. When the tumor has not yet assumed large proportions and is localized in the nose and the nasopharynx only it can be removed along the direct way, via nose or mouth. Expedients to this end, applied in the course of years, are the cold wire, ligature, extraction with specially construed tumor-forceps, furthermore sclerosants, galvanocautery, electrolysis and electrocoagulation. This last method is even at this day to be recommended for the removal of small tumor-remnants and recidivisms.

Since about 1915 the radio-therapy is used at the treatment of these tumors. But for some exceptions this therapy only does not offer satisfactory results and that is why a combination of surgical and radio-therapy is mostly preferred. The form in which the latter is applied, consists of X-ray treatment, radium treatment and radonseeds. The indication and the advantages and disadvantages of each of these three methods are discussed.

The latest type of therapy is the treatment with hormones. The kind which is administered and its results are widely divergent. As long as there has not yet been proved any distinct hormonal relation in the occurrence of this tumor, this means of therapy seem to be little rational.

The methods of treatment and their results in our 28 patients, as recorded in table V, are discussed in detail in section D. Our series of patients, though not very large, presents a strongly differentiated pattern of disease. Beside less serious cases which could be cured in a relatively simple way, very extensive tumors occur which necessitated a series of therapeutic actions. Thus our conclusion is that there does not exist one definite type of therapy, having maintained itself as being the best, but that each occurring case requires a therapy of its own, adapted to it.

Chapter V comprises 28 case-histories of which only the most important items have been mentioned.

LITERATUUR

- AGOSTINI, PONTON D'AMECOURT, SARROLA & TEILHAUT - A propos de deux cas de fibromes naso-pharyngiens opérés sous hypotension contrôlée. *Ann. Oto-Laryng.* 1955, **72** : 553.
- ALBRECHT, R. - Die Nasenrachentumoren und ihre Behandlung. *Arch. Ohren-Nasen- u. Kehlkopfh.* 1959, **175** : 1.
- ALCAINO, A. - Le problème clinique et chirurgical des tumeurs de la région naso-pharyngée. *Ann. Oto-Laryng.* 1957, **74** : 301.
- ALLAN, W. B. - Nasopharyngeal fibroma. *Arch. Otolaryng.* 1934, **19** : 216.
- ALONSO, J. M. - Contribution à l'étude des fibromes du naso-pharynx chez la femme. *Acta Otolaryng.* 1924, **6** : 45.
- AUBIN, A., GANDON & BURGEAT - Que peut-on attendre du traitement hormonal des fibromes nasopharyngiens. *Ann. Oto-Laryng.* 1956, **73** : 301.
- BALLO, O. - Histologische Untersuchungen über die typischen Nasenrachenpolypen, besonders über ihre Veränderungen bei der Spontanheilung. *Ztschr. Ohrenh.* 1908, **55** : 310.
- BARMWATER, K. - 15 Fälle von Nasenrachenfibrom. *Zbltt. Hals-Nasen- u. Ohrenh.* 1931, **16** : 310.
- BATSAKIS, J. G., KLOPP, C. T. & NEWMAN, W. - Fibrosarcoma arising in a juvenile nasopharyngeal angiofibroma following extensive radiation therapy. *American Surgeon* 1955, **21** : 786.
- BEKS, J. W. F. - Moeilijkheden bij de histologische diagnostiek van bloedvaatgezwellen. Diss., Drukkerij Hermes. Eindhoven. 1957.
- BELIAN - Atti. Conv. int. otolaring. 1939, 361. Aangehaald door Parchet.
- BELL, J. - Principles of surgery. ed. London 1826, 3e band, p. 117.
- BENJAMINS, C. E. - Het neuskeelfibroom. *N.T.v.G.* 1934, **78** : 5434.
- BENJAMINS, C. E. - Le diagnostic et le traitement par l'électro-coagulation du fibrome naso-pharyngien. *Rev. Laryng., Otol., Rhin.* 1936, **57** : 957.
- BENJAMINS, C. E. - Een geval van neuskeelholtefibroom met verrassingen. *Geneesk. Gids* 1939, **17** : 772.
- BENSCH, H. - Beiträge zur Beurtheilung der chirurgischen Behandlung der Nasenrachenpolypen. Diss., ed. E. Morgenstern, Breslau. 1878.
- BENSCH, H. - Die Nasenrachentumoren, resp. Nasenrachenpolypen; Voltolini, R.: Die Krankheiten der Nase und des Nasenrachenraumes. 1888, p. 371.
- BERGMANN, v. - aangehaald door Krogius.
- BIJTEL, J. - Gezwellen van neus en keel. *N.T.v.G.* 1935, **79** : 4970.
- BLÜMLEIN, H. - Zur Frage der Behandlung juveniler Nasenrachenfibrome. *Archiv Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfh.* 1959, **175** : 278.
- BÖCKEL, E. - aangehaald door Doyen.

- BOEDTS, J. - Ervaringen met hormonen bij neuskeelfibroom. N.T.v.G. 1940, **84** : 4531.
- BOEKE, J., DE GROODT, A. & HERINGA, G. C. - Leerboek der algemene en bijzondere weefselleer. 1e druk 1931.
- BORCHERS, E. - Allgemeine und spezielle Chirurgie des Kopfes, einschliesslich Operationslehre. Berlin 1926. Aangehaald door Hünemann.
- BOUCHE, J. - Fibrome nasopharyngien. Maduro, R. & Bouche, J.: Les maladies du pharynx. ed. Masson & Cie, Paris. 1961, p. 595.
- BRAT, G. - Fibroom der neuskeelholte. N.T.v.G. 1935, **79** : 403.
- BROWN, J. M. - The surgical treatment of nasopharyngeal fibroma. Ann. Otol., Rhin. & Laryng. 1947, **56** : 294.
- BRÜGGEMANN, A. - Zur Operation der Nasenrachenfibrome. Passow-Schaefer Beitr. 1924, **21** : 362.
- BRUNNER, H. - Nasopharyngeal fibroma. Ann. Otol., Rhin. & Laryng. 1942, **51** : 29.
- BRUNS, P. - Eine neue Methode der temporären (osteoplastischen) Resektion der äussere Nase zur Entfernung von Nasenrachenpolypen. Berl. klin. Wschr. 1872, **9** : 137.
- BRUNS, P. - Die electrolytische Behandlung der Nasenrachenpolypen. Berl. klin. Wschr. 1872, **9** : 321.
- BRUNS, P. - Zur Operation der Nasenrachenpolypen. Beitr. klin. Chir. 1894, **11** : 565.
- BURGEAT, M. - Le traitement hormonal des fibromes nasopharyngiens. Diss. ed. R. Foulon, Paris. 1955.
- CHASSAIGNAC, E. - Traitement chirurgical des polypes nasopharyngiens. Traité clinique et pratique des opérations chirurgicales. Paris. 1862, **2** : 434.
- CHELIUS, M. J. - Handbuch der Chirurgie. ed. 4, K. Groos, Heidelberg. 1833, **2** : 418.
- CHIARI - aangehaald door Güssow.
- CLOQUET, J. - Bull. Soc. Chir. 1860, p. 11.
- COENEN, H. - Das Basalfibroid, ein Skelettumor. Münch. M. Wschr. 1923, **70** : 829.
- COENEN, H. - Das Basalfibroid. Handbuch der praktischen Chirurgie von Garré, E., Kuttner, H. & Lexer, E., 6e ed. 1926, **1** : 1333.
- CRESCENTI - aangehaald door Bouche.
- CSILLAG, A. - Zur Therapie des Basalfibroids. Pract. Oto-Rhino-Laryng. 1957, **19** : 246.
- DABNEY, V. - Fibroma of the nose and nasopharynx with sudden malignant degeneration. Laryngoscope 1912, **12** : 960.
- DANE, W. H. - Juvenile nasopharyngeal fibroma in state of regression. Ann. Otol., Rhin. & Laryng. 1954, **63** : 997.
- DELARUE, J., PAILLAS, J., PAYEN, J. & BURGEAT, M. - Les fibromes nasopharyngiens. Étude anatomo-pathologique. La Semaine des Hôpitaux. 1956, **32** : 3801.
- DELAVAN, D. B. - The treatment of nasopharyngeal fibromata. Trans. Am. Laryng. Ass. 1901, **23** : 223.
- DELAVAN, D. B. - The effects of radioactivity upon nasopharyngeal fibroma. Med. record. New York. 1915, **87** : 1056.
- DELAVAN, D. B. - Nasopharyngeal fibroma. Jackson, C. and Coates, G. M. ed. W. B. Saunders, Philadelphia. 1929, p. 181.

- DENKER, A. - Zur operativen Behandlung der typischen Nasenrachenfibrome. Ztschr. Ohrenh. 1912, **64** : 1.
- DENKER, A. - Weitere Erfahrungen über die Behandlung der typischen Nasenrachenfibrome. Monatsschr. Ohrenh. 1921, **55** : suppl. I, 1020.
- DIEFFENBACH, J. F. - Exstirpation der Rachenpolypen mit Spaltung des Gaumensegels und Gaumennaht. Die operative Chirurgie. Leipzig 1845, **1** : 280.
- DIEHL, K. L. - Fibroma of the nasopharynx. A case report. Ann. Otol., Rhin. & Laryng. 1950, **59** : 258.
- DOYEN, E. - Extirpation extemporanée par les voies naturelles des gros polypes nasopharyngiens. Arch. int. Laryng., Otol. & Rhin. 1897, **10** : 246.
- EDWARDS, E. A., HAMILTON, J. B., DUNTLEY, S. Q. & HUBERT, G. - Cutaneous vascular and pigmentary changes in castrate and eunuchoid men. Endocrinol. 1941, **28** : 119. Aangehaald door Schiff.
- ENDRISS, G. - Die bisherigen Beobachtungen von physiologischen und pathologischen Beziehungen der oberen Luftwege zu den Sexualorganen. Diss. ed. Becker, Würzburg. 1892. Aangehaald door Seifert.
- ENGELMANN - aangehaald door Schleglmünig.
- ERICH, J. B. - Juvenile fibromas of the nasopharynx. Arch. Otolaryng. 1955, **62** : 277.
- ESCAT, E. - Indications de la voie naturelle ou de la voie transfaciale pour l'extirpation des fibromes nasopharyngiens. Arch. int. Laryng., Otol. & Rhin. 1909, **28** : 375.
- FERRERI, G. - Pathogénie des fibromes naso-pharyngiens. Arch. int. Laryng., Otol. & Rhin. 1911, **32** : 376.
- FERRERI, G. - Über den wahren Ursprung der Nasenrachenfibrome. Monatsschr. Ohrenh. 1921, **55** : suppl. I, p. 1068.
- FIGI, F. A. - Fibroma's of the nasopharynx. J.A.M.A. 1940, **115** : 665.
- FIGI, F. A. & DAVIS, R. E. - The management of nasopharyngeal fibromas. Laryngoscope 1950, **60** : 794.
- FINERMAN, W. B. - Juvenile nasopharyngeal angiofibroma in the female. Arch. Otolaryng. 1951, **54** : 620.
- FISHER, R. H. - Nasal fibroma growing from body of sphenoid, successfully removed with introduction of radiumneedles. Laryngoscope 1932, **42** : 701.
- FLAUBERT, A. - Observation d'ablation de l'os maxillaire supérieur en totalité pour une affection indépendante de cet os. Arch. gén. Med. 1840, **8** : 436.
- FLIESS, W. - Die Beziehungen zwischen Nase und weiblichen Geschlechtsorganen. ed. Fr. Deutsche, Leipzig, 1897. Aangehaald door Seifert.
- FRASER, J. S. - Nasopharyngeal fibroma. J. Laryng. & Otol. 1926, **41** : 663.
- FRASER, J. P. - Nasopharyngeal fibroma, with a report of 3 cases. J. Laryng. & Otol. 1958, **72** : 626.
- FRIEDBERG, S. A. - Vascular fibroma of the nasopharynx. Arch. Otolaryng. 1940, **31** : 313.
- GAUDIER, L. - Un cas de fibrome nasopharyngien chez une vieille femme. Echo médical du Nord. 1897, p. 339. Aangehaald door Alonso.
- GEGENBAUER - aangehaald door Güssow.

- GILSE, v. P. H. G. & BOEDTS, J. - Hormonen en neuskeelfibroom. N.T.v.G. 1940, **84** : 4340.
- GISSELSOON, L., LINDGREN, M. & STENRAM, U. - Sarcomatous transformation of a juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Acta path. et microbiol. Scandinav. 1958, **42** : 305.
- GLAS, E. - Zur Pathologie der Nasenrachentumoren. Wien. Med. Wschr. 1902, **52** : 2172.
- GOLDSMITH, P. G. - Nasopharyngeal fibroma. J. Laryng. & Otol. 1923, **38** : 565.
- GOSSELIN - Clinique Chir. de l'hôpital de la Charité. ed. 2. Paris 1876, **8** : 93. Aangehaald door Bensch (1878).
- GUSSENBAUER, C. - Über die buccale exstirpation der basilaren Rachen- geschwülste. Arch. kl. Chir. 1879, **24** : 265.
- GÜSSOW, M. - Beitrag zur Genese der Nasenrachenfibrome. Ztschr. Ohrenh. 1922, **82** : 103.
- HACKER, v. V. - Zur Pharyngotomia suprahyoidea. Zbltt. Chir. 1906, **45** : 1137.
- HALASZ, H. - Ein seltener Fall von Nasenrachenfibrom. Wien. Med. Wschr. 1901, **51** : 1951.
- HANDOUSA, FARID, H. & ELWI, A. M. - Nasopharyngeal fibroma. A clinico-pathological study of seventy cases. J. Laryng. & Otol. 1954, **68** : 647.
- HÄRKÖNEN, M. & MALMIO, K. - On the treatment of nasopharyngeal fibroma and its results. Acta Otolaryng. 1948, suppl. **67** : 33.
- HÄRMÄ, R. A. - Nasopharyngeal angiofibroma. A clinical and histo- pathological study. Acta Otolaryng. 1958, suppl. **146**.
- HELLAT, P. - Die sogenannten fibrösen Nasenrachenpolypen; Ort und Art ihrer Insertion und ihre Behandlung. Arch. Laryng. & Rhin. 1911, **25** : 329.
- HEYFELDER, O. - Die Resectionen des Oberkiefers. Berlin. 1857.
- HILL, F. T. - Nasopharyngeal fibroma, with a report of a case with secondary pneumocephalus. Ann. Otol., Rhin. & Laryng. 1942, **51** : 105.
- HLAVÁČEK, VL. - A study upon nasopharyngeal fibromata. Otolaryng. Slavica 1929, **1** : 507.
- HOFMANN, M. - Die quere Pharyngotomie über dem Zungenbein, ins- besondere als Voroperation zur Entfernung von Tumoren des Na- senrachenraumes. Beitr. kl. Chir. 1912, **81** : 102.
- HOPMANN, C. M. - Zur Operation der harten Schädelgrundpolypen. Münch. M. Wschr. 1898, **45** : 657.
- HORA, J. F. & WELLES, W. A. - Extranasopharyngeal juvenile angio- fibroma. Ann. Otol., Rhin. & Laryng. 1961, **70** : 164.
- HUBBARD, E. M. - Nasopharyngeal angiofibroma's. Arch. Path. 1958, **65** : 192.
- HUET, P. C., LABAYLE, J. & ROTH, F. - Fibrome nasopharyngien opéré sous l'hypotension contrôlée. Ann. Oto-Laryng. 1953, **70** : 792.
- HUETER - Verhandl. deutsch. Ges. Chir. 1879, **8** : 144.
- HÜNERMANN, TH. - Das Basalfibroid. Denker, A und Kahler, O.: Hand- buch der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, ed. J. Springer, Berlin. 1929, **5** : 285.
- IERSEL, P. J. M. v. - Het nasopharynxfibroom. Geneesk. Gids 1954. **32** : 12.

- IRSAY, A. v. - Rezidivierende Nasenrachenpolyp. Sitzungsberichte der rhinolaryngologischen Section der Kgl. Ungar. Ges. der Ärzte in Budapest. 3 mei 1910. Aangehaald door Alonso.
- JACKSON, C. - Fibroma of the nasopharynx, tracheotomy, external carotid ligation, exstirpation. Laryngoscope 1904, **14** : 267.
- JACKSON, C. - Ligation of the external carotid in rhinology and pharyngology. New York Med. J. 1907, **86** : 305.
- JACQUES, P. - Insertion, siège, mode d'implantation et traitement des polypes fibreux dits nasopharyngiens. Arch. Laryng. & Rhin. 1911, **25** : 318.
- JONGKEES, L. B. W. - Nasopharynx fibromen. N.T.v.G. 1959, **103** : 2147.
- JUNG, G. - Zur Operation der Basalfibroide. Ztschr. Laryng., Rhin., Otol. 1929, **17** : 231
- KAISER, R. - Dtsch. M. Wschr. 1891, **26** : 824.
- KERWIN, R. W. - Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Arch. Otolaryng. 1951, **53** : 397.
- KIRMISSON - Bull. Soc. Chir. 1888, **14** : 572.
- KOBYLINSKI, F. L. - aangehaald door Hellat.
- KOCH, J. & EIGLER, G. - Beiträge zur Strahlenbehandlung der Basalfibroide. Arch. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfh. 1937, **142** : 1.
- KOCH, J. - Über die Therapie der Nasenrachenfibrome, zugleich ein Beitrag zur Beurteilung solcher Geschwülste beim weiblichen Geschlecht. Arch. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfh. 1943, **152** : 322.
- KÖNIG, F. - Eine neue Methode der Operation von Nasenrachenpolypen. Zbltt. Chir. 1888, **10** : 179.
- KÖNIG, F. - Lehrbuch der speciellen Chirurgie, 6e ed. 1893, **1** : 278.
- KRECKE, A. - Dtsch. M. Wschr. 1916, **47** : 1468.
- KROGIUS, A. - Die Freilegung des Nasenrachenraumes durch mediane Spaltung des Unterkiefers und Ablosung des weichen Gaumens vom harten. Zbltt. Chir. 1911, **38** : 417.
- KÜSTER, E. - Arch. kl. Chir. 1871, **12** : 600.
- KUTTNER, A. - Die Electrolyse, ihre Wirkungsweise und ihre Verwendbarkeit. Berl. kl. Wschr. 1889, **26** : 970.
- KUTVIRT, O. - Ein typisches Nasenrachenfibrom mit tödlicher Blutung. Passow-Schaefer. Beitr. 1914, **17** : 25.
- LAFFARGUE, B. - Considérations sur les fibromes naso-pharyngiens. Rev. Laryng., Otol., Rhin. 1947, **68** : 436.
- LAFONT - Gaz.hebdom. 15 jan. 1875. Aangehaald door Bensch (1878).
- LANG, J. - Über akute eitrige Mittelohrentzündung nach der Entfernung der Nasenrachentumoren mittelst der galvanokaustische Schlinge. Monatsschr. Ohrenh. 1915, **49** : 289.
- LANGENBECK, B. - Beiträge zur Osteoplastik. Deutsche Klin. 1859, **11** : 471.
- LANGENBECK, B. - Allg. Med. Centr. Zeitung 1860, **98** : 781.
- LANGENBECK, B. - Die osteoplastische Resection des Oberkiefers. Deutsche Klin. 1861, **13** : 281.
- LANZ, O. - Osteoplastische Resection beider Oberkiefer nach Kocher. Ztschr. Chir 1893, **35** : 423.
- LAURENS, G., AUBRY, M. & LEMARIEY, A. - Précis d'Oto-Rhino-Laryng. ed. 2. Masson, Paris 1940, p. 862.
- LAWRENCE - New operation for the removal of a large mass of polypi from the nose. Med. Times and Gazette 1862, **2** : 491.

- LEDERMANN, P. & KUZNITZKY, E. - Über der radiologische Behandlung von Nasenrachen-Geschwülsten. Strahlentherapie 1918, 8 : 23.
- LEGOUEST - Bull. Soc. Chir. 29 nov. 1865. Aangehaald door Bensch (1878)
- LEMARIEY, A. - A propos du traitement chirurgical des fibromes nasopharyngiens. L'intervention sous anesthésie loco-régionale. Ann. Oto-Laryng. 1950, 67 : 113.
- LEROUX, L. - Sarcome fibroblastique du malaire et du maxillaire supérieur succédant tardivement à un fibrome nasopharyngien. Ann. Oto-Laryng. 1956, 73 : 313.
- LETENNEUR - Bull. Soc. Chir. 1869, 10 : 501.
- LETO, L. - Contributo alla casuistica dei tumori del cavo naso-faringeo. Arch. Ital. Laring. 1910, 30 : 49.
- LINCOLN, R. P. - Arch. Laryng. 1883, 4 : 248. Aangehaald door Delavan (1901).
- LOGNEKI - Int. Zbltt. Laryng. & Rhin. 1901, 17 : 247.
- MACKENZIE, J. N. - Irritation of the sexual apparatus as an etiological factor in the production of nasal disease. Am. Journ. Sci. 1884, 87 : 360. Aangehaald door Schiff.
- MAISONNEUVE, G. - aangehaald door Mikulicz.
- MANNE - 1717, aangehaald door o.a. Hellat.
- MANNE - 1747, aangehaald door Bell, p. 174.
- MARTIN, H., EHRLICH, H. E. & ABELS, J. C. - Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Ann. Surg. 1948, 127 : 513.
- MARTIN, J. S. - Nasopharyngeal fibroma and its treatment. J. Laryng. & Otol. 1954, 68 : 39.
- MARSCHIK, H. - Erfahrungen mit der Radiumbehandlung von Erkrankungen der oberen Luft- und Speisewege. Verh. Ver. Dtsch. Laryng. 1914, p. 61.
- MAXIMOW, A. A. & BLOOM, W. - A textbook of Histology. ed. 5. W. B. Saunders, Philadelphia 1948.
- MICHAUX - aangehaald door Chassaignac.
- MIDDELDORPF - Die Galvanokaustiek, ein Beitrag zur operativen Medicin. Breslau 1854. Aangehaald door Bensch (1878).
- MIKULICZ, J., Typische Nasenrachenpolypen. Heymann, P.: Handbuch der Laryng. u. Rhin. ed. A. Hölder, Wien. 1899, 2 : 399.
- MOHUN, M. - Incidence of vasomotor rhinitis during pregnancy. Arch. Otolaryng. 1943, 37 : 699.
- MONNIER, L. - Polype fibro-myxomateux avec dégénérescence kystique. Bull. Soc. Anat. 1896, 5e serie, tome 10 : 473.
- MORTIMER, H., WRIGHT, R. P. & COLLIP, J. B. - The effect of oestrogenic hormones on the nasal mucosa; their role in the nasosexual relationship and their significance in clinical rhinology. Can. Med. Ass. J. 1936, 35 : 615.
- MORTIMER, H., WRIGHT, R. P. & COLLIP, J. B. - Atrophic Rhinitis: The constitutional factor: and the treatment with estrogenic hormones. Can. Med. Ass. J. 1937, 37 : 445.
- MOURE, E. J. - Traitement des tumeurs malignes primitives de l'ethmoïde. Rev. Laryng., Otol. & Rhin. 1902, 22 : 401.
- MOURE, E. J. & BRINDEL, A. - Guide pratique des maladies de la gorge, du larynx, des oreilles et du nez. ed. O. Doin, Paris. 1908, p. 449.

- MOURE, E. J. & CANUYT, G. - Considérations cliniques sur les polypes dits nasopharyngiens. Rev. Chir. 1914, **59** : 721.
- MÜLLER, E. - Hat sich in jungster Zeit die Operationsprognose beim Nasenrachenfibrom gebessert? Arch. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfh. 1959, **175** : 273.
- MUNSON, F. T. - Angiofibroma of the left maxillary sinus. Ann. Otol., Rhin. & Laryng. 1941, **50** : 561.
- MUSTAKALLIO, S. - Über das Basalfibroid oder das typische Nasenrachenfibrom. Acta Soc. Med. Fenn. 1931 „Duodecim“, ser. B. 13: fasc. 7.
- NAAB, J. P. - Die chirurgische Behandlung der Nasenrachenfibrome. Beitr. kl. Chir. 1898, **82** : 761.
- NAVRATIL, E. v. - Congrès hongrois de laryng. et d'otol. 18 febr. 1904. Aangehaald door Alonso.
- NELATON - 1848, aangehaald door Bensch (1878).
- NELATON - Polype fibreux de la base du crâne. Considérations générales. Gazette des hôpitaux de Paris. 1853, **26** : 22.
- NELATON - Notes sur la destruction des tumeurs par la méthode electrolytique. Comptes rendus des séances de l'académie de la science. 18 juli 1864. Aangehaald door Kuttner.
- NEUENBORN, R. - Beitrag zur Operation der harten Schädelgrundpolypen. Ztschr. Laryng. & Rhin. 1914, **6** : 833.
- NEW, G. B. & FIGI, F. A. - Treatment of fibromas of the nasopharynx. Ann. Otol., Rhin. & Laryng. 1925, **34** : 191.
- ODGERS, N. B. - A case of retropharyngeal fibroma. Brit. Med. J. 1907, **1** : 1236.
- OLLIER - Nouveau procédé opératoire pour l'ablation de polypes nasopharyngiens. Bull. Soc. Chir. 1866, **7** : 263.
- OSAWA & IKEMATSU - Enorme fibrome nasopharyngien chez une femme. Oto-Rhino-Laryng. Japon 1940. Aangehaald door Parchet.
- OSBORN, D. A. - Juvenile angiofibroma of the nasopharynx. J. Laryng. & Otol. 1959, **73** : 295.
- PALASCIANO - 1857, aangehaald door Bensch (1878).
- PAPANICOLASCU - Contribution à l'étude du traitement chirurgical des fibromes naso-pharyngiens. Rev. med. pharm. Constantinople 1921, p. 14. Aangehaald door Alonso.
- PARCHET, V. - L'angiofibrome nasopharyngien chez la femme. Ann. Oto-Laryng. 1951, **68** : 60.
- PARTSCH - Eine neue Methode temporärer Gaumen-Resection. Arch. kl. Chir. 1898, **57** : 847.
- PENHA, G. - Eine auffallende Erfahrung bei der Behandlung eines Nasenrachenfibroms. Acta Otolaryng. 1950, **38** : 540.
- PIERRE, J. R. - Étude anatomo-pathologique des fibromes naso-pharyngiens. Ann. mal. oreille. 1924, **43** : 125.
- PINCUS, W. - Beitrag zur Klinik und Chirurgie des Nasen-Rachenraumes. Arch. kl. Chir. 1907, **82** : 110.
- PLUYETTE - Des fibromes nasopharyngiens chez la femme. Rev. Chir. 1887, **7** : 202.
- POTHOVEN, W. J. - Het onbehandelde neuskeelfibroom. Geneesk. Gids 1939, **17** : 376.
- RACOVEANU, V. & ANGHELIDE, R. - Aetiology and evolution of nasopharyngeal fibroma. Excerpt. med. oto-rhino-laryng. 1957, **10** : 382.

- REYNAUD, J. - Sur cinq cas de fibromes nasopharyngiens. Ann. Oto-Laryng. 1950, 67 : 40.
- REYNAUD, J., MAHMOUD KHAN & MOHAMED HOSSEIN KAHN - Contribution à l'étude du traitement des fibromes naso-pharyngiens par les hormones stéroïdes. Ann. Oto-Laryng. 1955, 72 : 782.
- REYNOLDS, S. R. M. - Acetylcholine content of uteri before and after administration of estrin to ovariectomized rabbits. J. Physiol. 1939, 95 : 258.
- REYNOLDS, S. R. M., HAMILTON, J. B., DIPALMA, J. R. & HUBERT, G. - Dermovascular actions of certain steroid hormones in castrate, eunuchoid and normal man. J. Clin. Endocrin. 1942, 2 : 228.
- RINGERTZ, N. - Pathology of malignant tumors arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla. Acta Otolaryng. 1938, suppl. 27.
- ROBERT - aangehaald door Bensch (1878).
- ROMPOLLA - Gazette des hôpitaux. 1860, p. 36.
- ROUVILLOIS - aangehaald door Szmurlo.
- RUPPRECHT, M. - Electrolyse, Galvanokaustiek und Totalexstirpation in Wettbewerb b. d. Behandlung einiger Nasenrachenfibrome. Rindfleisch-Festschrift, Leipzig 1907.
- SAVIARD - aangehaald door Bensch (1878).
- SCHEMPP, E. - Strahlenbehandlung des Basalfibroïds. Ergebn. Strahlenforsch. 1928, 3 : 665.
- SCHIFF, M. - Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. A theory of pathogenesis. Laryngoscope 1959, 69 : 981.
- SCHLEGLMÜNIG, J. - Über ein typisches Nasenrachenfibrom bei einem Mädchen. Ztschr. Hals-, Nasen- u. Ohrenh. 1927, 17 : 1.
- SCHMIDTMANN, M. - Henke, F. und Lubarsch, O.: Handbuch d. speziellen pathologischen Anatomie u. Histologie. 1928, 3e band, 1e deel, p. 220.
- SEBILEAU, P. - Considérations sur les fibromes nasopharyngiens. Ann. mal. oreille. 1923, 42 : 553.
- SEIFERT, E. - Kritische Studie zur Lehre vom Zusammenhang zwischen Nase und Geschlechtsorganen. Ztschr. Laryng., Rhin. 1913, 5 : 431.
- SEKULIC, B. - Conduite à tenir dans les fibromes nasopharyngiens enclavés dans la fosse pterygo-maxillaire. Rev. Laryng., Otol. & Rhin. 1959, 80 : 970.
- SEZENEC & FLOTTES, Ag. - En extreme-orient de 1932 à 1946: le traitement chirurgical des fibromes nasopharyngiens. J. franç. Oto-Rhino-Laryng. 1954, 3 : 904.
- SHAHEEN, H. B. - Nasopharyngeal fibroma. J. Laryng. & Otol. 1930, 45 : 259.
- SHUMSKIY, S. I. & MIRAZIZOV, K. D. - Vestnik oto-rino-laring. 1954, 16 : no. 2, 24. Aangehaald door Härmä.
- SOM, M. L. & NEFFSON, A. H. - Fibroma's of the nasopharynx: juvenile and cellulair types. Ann. Otol., Rhin. & Laryng. 1940, 49 : 211.
- SOSKIN, S. & BERNHEIMER, L. B. - Mechanism of the Estrogen Effect on Nasal-Mucosa in Atrophic Rhinitis. Successful treatment with Prostigmin. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1939, 42 : 223.
- SPALTEHOLZ, W. - Handatlas of human anatomy. ed. J. B. Lippincott Co., Philadelphia.
- SPIELBERG, W. - Nasopharyngeal fibroma. Laryngoscope 1932, 42 : 872.

- STERNBERG, S. S. - Pathology of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. A lesion of adolescent males. *Cancer* 1954, 7 : 15.
- SYME, J. - Edinburgh. *Med. a. Surg. J.* 1832, 37 : 330.
- SZMURLO, J., Über die sogenannten Nasenrachenpolypen sowie deren Behandlung. *Ztschr. Laryng., Rhin.* 1915, 7 : 473.
- TAPIA ACUÑA, R. - The nasopharyngeal fibroma and its treatment. *Arch. Otolaryng.* 1956, 64 : 451.
- THALMANN, R. - Kombinierte Hormon- und Strahlentherapie eines grossen juvenilen Nasenrachenfibroms. *Münch. Med. Wschr.* 1961, 103 : 1950.
- THIERRY - Gazette des hôpitaux 1851. Aangehaald door Bensch (1878).
- TILLAUX, P. - Traité d'anatomie topographique avec application à la chirurgie. ed. 2. P. Asselin, Paris. 1878. Aangehaald door Härmä.
- TILLIER - Polype nasopharyngien chez une jeune fille. *Soc. d. Sciences Lyon. Lyon Med.* 11 aug. 1889. Aangehaald door Alonso.
- UCHERMANN, V. - Über die sogenannten fibröse Nasenrachenpolypen. *Monatsschr. Ohrenh.* 1912, 46 : 663.
- VIRCHOW, aangehaald door Naab.
- VOLTOLINI, R., Die Krankheiten der Nase und des Nasenrachenraumes nebst einer Abhandlung über Electrolyse. ed. E. Morgenstern, Breslau. 1888, p. 407.
- WAAR, C. A. H. - Een gezwel van de neuskeelholte. *N.T.v.G.* 1933, 77 : 2575.
- WAASBERGEN, J. P. v. - Een geval van fibroma naso-pharyngeum bij een jong kind. *N.T.v.G.* 1937, 81 : 4163.
- WAYOFF, M. - Volumineux fibrome nasopharyngien opéré par voie transpalatine. *Ann. Oto-Laryng.* 1958, 75 : 971.
- WEBER, O., Die Krankheiten des Gesichtes. Pitha und Billroth: Chirurgie 1866, 3 : 206.
- WEIR, C. D. & DOIG, J. A. - Angiofibroma of nasopharynx. A case report. *J. Laryng. & Otol.* 1960, 74 : 685.
- WILLIS, R. A. - Pathology of tumors. ed. Butterworth, London. 1953.
- WILSON, C. P. - Observations on the surgery of the nasopharynx. *Ann. Otol., Rhin. & Laryng.* 1957, 66 : 5.
- ZANGE - Der Lidrandschnitt nach Zange. *Acta Otolaryng.* 1956, 46 : 462.
- ZARNIKO, C. - Die Krankheiten der Nase und des Nasenrachens, ed. 3, S. Karger, Berlin. 1910, p. 236 en 489.

Proefschrift H.Jongert

Er is verzuimd te vermelden, dat de patienten
zijn bestraald in het Radiologisch Instituut.
(Prof.Dr.J.R.Blickman).